

Aus der Hautklinik der Friedrich-Schiller-Universität Jena
Direktor Prof. Dr. med. P. Elsner

**Entwicklung der Hautphysiologie in der postnatalen
Periode und deren Beeinflussung durch die Anwendung
einer sauren Pflegecreme**

**Eine prospektive randomisierte kontrollierte
Doppelblind-Studie in vivo**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von

Sindy Zimmermann
geboren am 06.02.1984 in Zeitz

Jena, 2010

Gutachter:

- 1.
- 2.
- 3.

Tag der öffentlichen Verteidigung:

Abkürzungsverzeichnis

a*	: Wert auf grün-rot Achse
Abb.	: Abbildung
adapt.n.	: adaptiert nach
AF	: Autofluoreszenz
ANOVA	: Analysis of Variance (Varianzanalyse)
AU	: arbitrary units (relative Einheiten)
b*	: Wert auf blau-gelb Achse
bzw.	: beziehungsweise
°C	: Grad Celsius (Maßeinheit der Temperatur)
ca.	: circa
Chroma	: Chromameter
CIELAB	: Farbsystem der CIE (Commission Internationale de l'Eclairage)
CM	: Corneometer
cm	: Zentimeter
CRF	: Case report form
Ktrl.	: Kontrolle
d.h.	: das heißt
ϵ	: Dielektrizitätskonstante
et al.	: lateinisch „und andere“
etc.	: lateinisch von et cetera
Fa.	: Firma
FSU	: Friedrich - Schiller Universität
g	: Gramm

ggf.	: gegebenenfalls
h	: Stunde
kg	: Kilogramm (SI-Einheit der Masse)
L*	: Helligkeit auf schwarz-weiß Achse
m:w	: männlich:weiblich
m	: Meter (SI Basiseinheit der Länge)
m²	: Quadratmeter (SI Einheit der Fläche)
µm	: Mikrometer
mm	: Millimeter
mm²	: Quadratmillimeter
MHz	: Megahertz
modifiz. n.	: modifiziert nach
mW	: Milliwatt
n	: Anzahl der Probanden
N	: Newton (SI Einheit der Kraft)
NaCl	: Natriumchlorid
nm	: Nanometer
NMF	: Natural Moisturizing Factor (natürlicher Feuchtehaltefaktor)
RH	: room humidity (Luftfeuchtigkeit im Raum)
r.H.	: relative humidity (relative Luftfeuchtigkeit)
p	: Signifikanzlevel ($p < 0,05$)
s.	: siehe
SAAID	: SHG zu AF (sogenannter Alterungs-Index der Dermis)
sec.	: Sekunde
sog.	: sogenannte

SGH	: second harmonic generation (Prozess der Frequenzverdopplung)
SSW	: Schwangerschaftswoche
T	: Temperatur
Tab.	: Tabelle
TEWL	: Transepidermal water loss (Transepidermaler Wasserverlust)
TM	: Tewameter
u.a.	: unter anderem
vs.	: versus
zit. n.	: zitiert nach

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	1
2. Einleitung	3
2.1. Der Aufbau der Haut	4
2.2. Funktionen der Haut	7
2.2.1. Einleitung	7
2.2.2. Epidermale Barriere	8
2.2.3. Stratum corneum Hydratation	10
2.2.4. Säureschutzmantel	11
2.3. Besonderheiten der Neugeborenenhaut	13
3. Entstehung dieser Dissertation - Ziele der Arbeit	18
4. Material und Methoden	20
4.1. Probandenrekrutierung	20
4.2. Probandenauswahl	20
4.3. Testsubstanzen	21
4.4. Nebenwirkungen- Studienabbruch	22
4.5. Messgeräte und deren Funktionsprinzip	23
4.5.1. Tewameter TM 300	23
4.5.2. Corneometer CM 825	28
4.5.3. Chromameter CR 300	32
4.5.4. pH-Meter 900	36
4.6. Erlanger Atopiescore	39
4.7. Klinische Beurteilung mittels Irritationsscore	40
4.8. Studiendurchführung	41
4.9. Multiphotonen-In vivo-Mikroskop Firma DermaInspect	43
4.10. Statistische Analyse	48
5. Ergebnisse	49
5.1. Soziographische Daten	49
5.2. Tewametrie	50
5.2.1. Unbehandeltes Kontrollareal (Arm)	50
5.2.2. Vergleich behandeltes und unbehandeltes Areal (Arm)	51
5.3. Corneometrie	52
5.3.1. Unbehandeltes Kontrollareal (Arm)	52
5.3.2. Vergleich unbehandeltes und behandeltes Areal (Arm)	53
5.4. Chromametrie	54
5.4.1. a*-Werte (Hautrötung) unbehandeltes Kontrollareal (Arm)	54
5.4.2. a*-Werte Vergleich unbehandeltes und behandeltes Areal (Arm)	55
5.4.3. L*-Werte (Helligkeit) unbehandeltes Kontrollareal (Arm)	56
5.4.4. L*-Werte Vergleich behandeltes und unbehandeltes Areal (Arm)	57

5.5. pH- Metrie	58
5.5.1. unbehandeltes Kontrollareal (Arm)	58
5.5.2. Vergleich unbehandeltes und behandeltes Areal (Arm)	59
5.6. Klinischer Irritationsscore	60
5.6.1. Unbehandeltes Kontrollareal (Arm).....	60
5.6.2. Vergleich unbehandeltes und behandeltes Areal (Arm)	61
5.7. Multiphotonen-in vivo- Mikroskop DermalInspect.....	62
6. Diskussion	65
6.1. Hautphysiologische Parameter.....	65
6.1.1. Tewametrie	65
6.1.2. Corneometrie	66
6.1.3. Chromametrie - a* Werte/L*-Werte.....	67
6.1.4. pH-Metrie	68
6.1.5. Klinischer Irritationsscore	70
6.2. Multiphotonen-in vivo-Mikroskop	71
7. Schlussfolgerung	73
8. Literatur- und Quellenverzeichnis	77
9. Abbildungsverzeichnis	86
10. Tabellenverzeichnis	87
11. Anhang	88
11.1. Tabellen mit Einzelmesswerten.....	88
11.2. Studienmaterialien	94
11.2.1. Probandenrekrutierung	94
11.2.2. Studiendurchführung.....	95
Danksagung	111
Ehrenwörtliche Erklärung	112
Lebenslauf	

1. Zusammenfassung

Die Haut Neugeborener ist charakterisiert durch eine kompetente epidermale Barrierefunktion sowie einen neutralen bis alkalischen pH-Wert auf der Hautoberfläche. Innerhalb der ersten Lebenswochen fällt der pH-Wert in den sauren Bereich und es erfolgt eine postnatale Adaption der Neugeborenenhaut. Bezüglich der Entwicklung hautphysiologischer Parameter in der postnatalen Periode liegen bisher nur wenige Daten vor. Im Rahmen dieser Studie wurde die Entwicklung der Hautphysiologie innerhalb der ersten vier Lebenswochen untersucht. Hierbei handelte es sich um eine prospektive randomisierte Doppelblindstudie in vivo. Die Studie wurde an 26 reifen gesunden Neugeborenen, die im Alter von 0 bis 7 Tagen eingeschlossen wurden, über einen Zeitraum von vier Wochen durchgeführt (Durchschnittsalter: 4,7 Tage, 11 männlich, 15 weiblich). Die Entwicklung messbarer Hautparameter wurde mit Hilfe non-invasiver Untersuchungsverfahren ermittelt: der pH-Wert der Hautoberfläche unter Anwendung des Skin-pH-Meter 905, die Stratum-corneum-Hydratation mittels Corneometer CM 825, die Rötung und die Helligkeit der Haut mit dem Chromameter CR 300 sowie der transepidermale Wasserverlust durch das Tewameter TM 300. Es erfolgte eine Beurteilung eventuell auftretender irritativer Hautveränderungen mit Hilfe eines klinischen Irritationsscores. Ergänzend wurden an einem Probanden zur Bestimmung des dermalen Fasergehaltes Messungen mit dem Multiphotonen-Lasertomograph DermalInspect durchgeführt. Zusätzlich wurde untersucht, ob ein Pflegeprodukt mit einem sauren pH-Wert im Vergleich zu einem kommerziell erhältlichen Produkt mit einem höheren pH-Wert die Entwicklung hautphysiologischer Parameter in der postnatalen Periode beeinflusst. Die Anwendung des jeweiligen Produktes (A oder B) erfolgte zweimal täglich über einen Zeitraum von vier Wochen auf einem Unterarm. Der andere Unterarm blieb unbehandelt und diente als Kontrolle. Die hautphysiologischen Messungen auf beiden Unterarmen erfolgten zu Studienbeginn, nach zwei und vier Wochen. Die statistische Analyse der erhobenen Daten sowie die Erstellung der Diagramme erfolgte mit Prism 3.0. Die Werte für den transepidermalen Wasserverlust lagen bereits zu Studienbeginn im Normbereich, was für eine kompetente basale epidermale Barrierefunktion spricht. Innerhalb der vier Wochen kam es zu einem Anstieg der Stratum-corneum-Hydratation von 25 AU auf 42 AU. Im Studienverlauf waren eine Abnahme der Hautrötung sowie eine Zunahme der Helligkeit der Haut zu verzeichnen. Die zu Studienbeginn gemessenen pH-Werte lagen bei allen

1. Zusammenfassung

Probanden in einem annähernd neutralen Bereich. Im Verlauf der vier Wochen kam es zu einem Abfall des pH-Wertes auf der Hautoberfläche. Klinisch erschien die Haut zu Studienbeginn bei den Probanden unterschiedlich gerötet und trocken (teilweise mit Fissuren). Im Studienverlauf verbesserte sich das klinische Hautbild, was wissenschaftlich durch eine Abnahme der Gesamtpunktwerte des klinischen Irritationsscores innerhalb der vier Wochen gestützt wird. Das saure Pflegeprodukt führte zu einer verstärkten Zunahme der Stratum-corneum-Hydratation, einer Stabilisierung der epidermalen Barrierefunktion und zu keiner Erhöhung des klinischen Irritationsscores. Bei den Messungen mit dem Multiphotonen-Lasertomograph zeigte sich im Studienverlauf eine Zunahme des dermalen Kollagen- und Elastingehaltes. Basierend auf den Ergebnissen der Neugeborenenstudie lässt sich schlussfolgern, dass infolge der Anwendung eines sauren Pflegeproduktes die physiologische Entwicklung des Säureschutzmantels innerhalb der Neugeborenenperiode unterstützt wird. Die antimikrobielle Funktion des Säureschutzmantels und seine Bedeutung für das Gleichgewicht der Permeabilitätsbarriere für eine normale Stratum-corneum-Integrität kann durch ein derartiges Pflegeprodukt nicht negativ beeinflusst werden. Abweichungen oder Störungen pH-abhängiger epidermaler Funktionen können bei Neugeborenen pathologische Veränderungen hervorrufen. Die Zunahme der Stratum-corneum-Hydratation sowie die Tatsache, dass die Anwendung der Pflegeprodukte keine irritativen Hautveränderungen induzierte, lassen die Schlussfolgerung zu, dass es empfehlenswert ist, derartige Produkte in der postnatalen Periode zu verwenden. Es ist die erste Studie dieser Art, die bisher an Neugeborenen durchgeführt wurde. Die vorliegende Studie repräsentiert einen Ansatz in der Prävention und Therapie dermatologischer Erkrankungen von Neugeborenen. Die Messungen mit dem Multiphotonen-Lasertomograph sollen im Rahmen dieser Studie lediglich als Pilotuntersuchungen für Folgestudien dienen, da eine zu geringe Probandenanzahl untersucht wurde.

2. Einleitung

Die vorliegende Promotionsschrift befasst sich in ihrem ersten Teil der Einleitung mit den Grundlagen der menschlichen Haut. Es handelt sich um eine Zusammenfassung über deren Aufbau sowie ihren wichtigsten Funktionen. Im zweiten Teil werden die in dieser Studie betrachteten Parameter definiert und mit Hilfe aktueller Literatur erläutert. Im Anschluss werden ausführlich die Besonderheiten der Neugeborenenhaut beschrieben, diesbezüglich der aktuelle Stand der Forschung dargelegt und darauf basierend die Gründe für die Entstehung dieser Arbeit sowie deren Ziele erklärt.

Unmittelbar nach der Geburt strömen zahlreiche, zunächst noch unbekannte Reize auf den Säugling ein. Die Haut repräsentiert eine Grenzschicht zwischen dem Menschen und seiner Umgebung und fungiert einerseits als Barriere zur Außenwelt, andererseits auch als Verbindung zwischen der Umwelt und den inneren Organen. Ihre Unversehrtheit bedeutet folglich ein hohes Gesundheitsgut für den Menschen. Bei Erwachsenen hat die Haut etwa eine Fläche von 1,6-2 m², ein Gewicht von 3,5 bis 10 kg sowie eine von unterschiedlichen Körperarealen abhängige Dicke von 1,5-4 mm und zählt somit zu den größten Organen des menschlichen Körpers. *(Fritsch 2009)* Bei Neugeborenen umfasst sie 10-13 % ihres Körpergewichtes im Vergleich zu 3% bei Erwachsenen. *(zit. n. Höger 2005)*

2. Einleitung

2.1. Der Aufbau der Haut

Die Unterteilung der Haut erfolgt in drei Hauptschichten. (siehe Abb. 1)

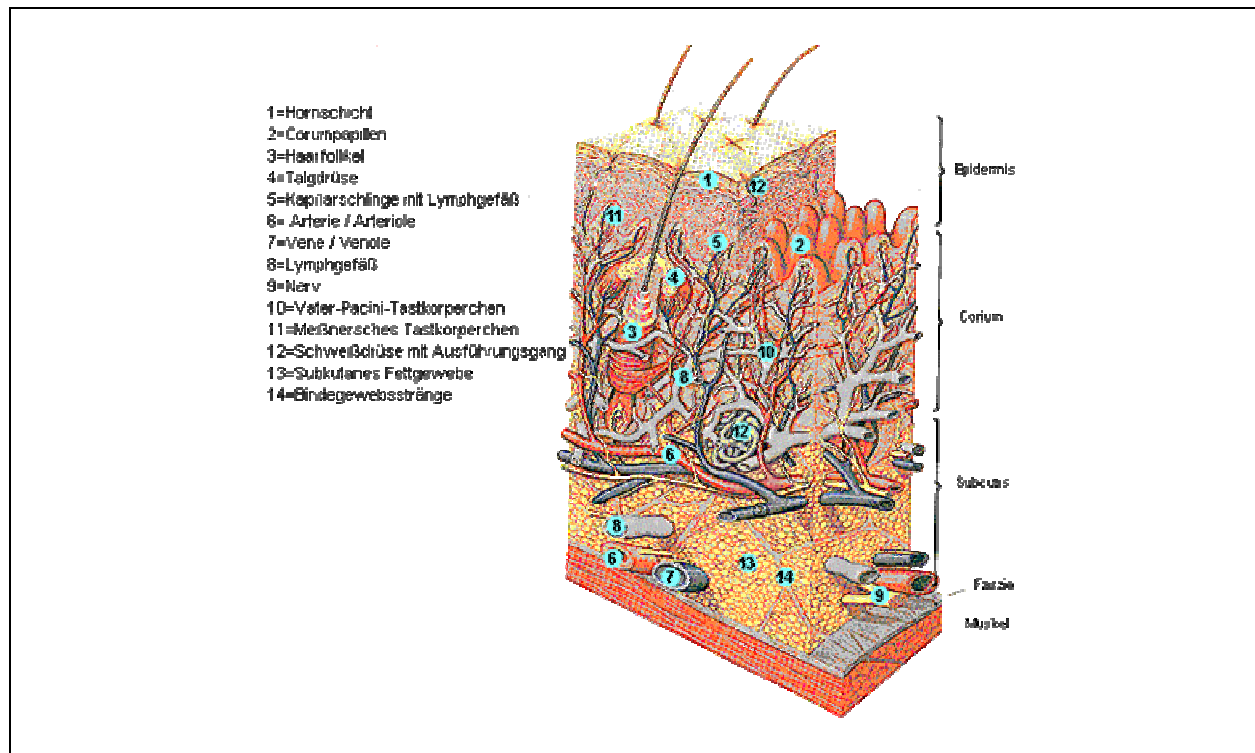


Abb. 1: Anatomischer Aufbau der Haut (modifiz.n. www.medizininfo.de, 4.11.2008)

Die äußere Schicht wird als Epidermis bezeichnet und besteht aus mehrschichtig unverhorntem Plattenepithel. Den größten Zellanteil bilden hier die Keratinozyten, die aus Stammzellen des Stratum basale, der untersten der fünf epidermalen Schichten entstehen. (siehe Abb. 2) Diese Stammzellen passieren die Epidermis und unterliegen einem komplexen Differenzierungsvorgang bis sie vollständig differenziert die zellkernlosen Korneozyten repräsentieren, die nach außen das Stratum corneum bilden. Die Korneozyten bestehen überwiegend aus dem Skleroprotein Keratin (unlösliche Keratinfilamente) und werden demzufolge auch als Keratinozyten bezeichnet. Die Epidermis unterliegt einem kontinuierlichen Erneuerungsprozess.

2. Einleitung

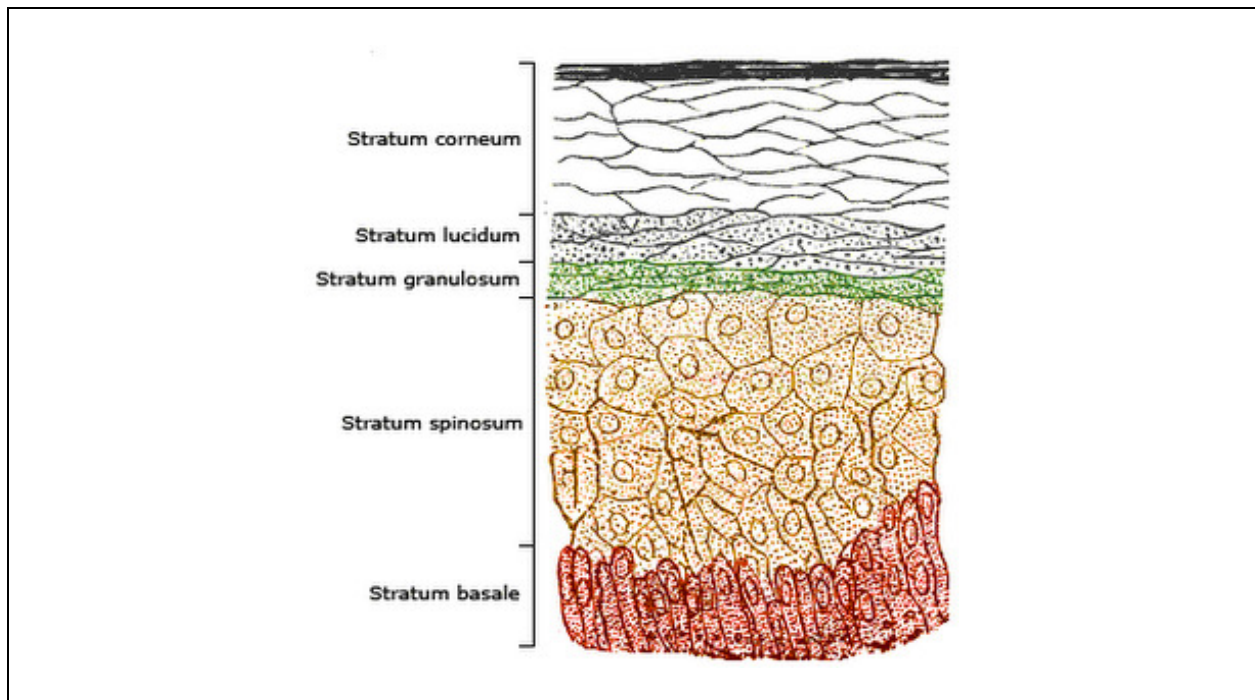


Abb. 2: Zelllagen Epidermis (modifiz.n. www.3.bp.blogspot.com/, 24.6.2009)

Nach etwa zwei Wochen erreichen die sich differenzierenden Korneozyten die Grenze zum Stratum corneum und werden nach einem weiteren Zeitraum von zwei Wochen abgestoßen. Die Desmosomen gewährleisten einen Zusammenhalt der Keratinozyten untereinander und sind folglich ein wesentlicher Bestandteil der Stratum corneum Kohäsion. (zit.n. Fluhr 2003) Die Epidermis besteht aus fünf morphologisch unterschiedlichen horizontalen Zelllagen. (siehe Abb. 2) Die unterste Schicht ist das Stratum basale. Über dem Stratum basale liegt das Stratum spinosum. Darauf folgt das Stratum granulare, welches in die oberste der epidermalen Schichten, das Stratum corneum, übergeht. Bereits im Stratum spinosum kommt es zu einer horizontalen Umordnung der Zellachse der bisher regellos angeordneten Keratinozyten. Im Stratum granulosum unterliegen die Keratinozyten komplexen Differenzierungsvorgängen. Diese beinhalten: Abplattung der Zellen, Autolyse von Zellkernen und Zellorganellen, Dehydratation der Zellen und die Anreicherung einer bilamellären Lipidsubstanz im Interzellularraum. Diese Kaskade schließt physiologisch mit einer Verdichtung des inneren Teils der Zellmembran sowie dem Keratinisierungsprozess ab. Hierbei werden die Zellen starr, unbeweglich und in einer strengen geometrischen Anordnung miteinander verbunden. Die in der Epidermis befindlichen, zum Pigmentsystem gehörenden Melanozyten, haben die Aufgabe, Melanin zu bilden und bestimmen folgerichtig neben anderen Faktoren das Hautkolorit mit. Das gebildete Melanin wird

2. Einleitung

von den Melanozyten über ihre Dendriten an die umliegenden Keratinozyten abgegeben. Zahlreiche Faktoren sind an der Regulation der menschlichen Hautfarbe beteiligt. Dazu zählen zum einen die Farbe des Blutes, hellrotes oder ein bläuliches Erscheinungsbild der Blutgefäße in Abhängigkeit der Oxygenierung, und zum anderen exogene Pigmente (z.B. Karotinoide), endogene Pigmente (z.B. Hämosiderin, Lipofuszin) sowie die Hautdurchblutung und die Dicke der Epidermis. Dominierender Faktor bezüglich der Entstehung des Hautkolorits eines Menschen ist das Melanin. (*Fischer et al. 1998*) Die Langerhans-Zellen als Repräsentatoren des Immunsystems und die Merkel-Zellen als Vertreter des peripheren Nervensystems sind weitere in der Epidermis befindliche Zellen. Die unter der Epidermis liegende Dermis, auch bekannt als Korium, besteht aus faserreichem Bindegewebe und wird als fibroelastische Schicht bezeichnet. Das dermale Bindegewebe besteht vorrangig aus Bündeln kollagener Fasern und einem Netzwerk aus elastischen Fasern. Gebildet werden sowohl das Kollagen als auch das Elastin von zwischen den Fasern befindlichen Fibroblasten. Die Dermis verleiht der Haut ihre Festigkeit und Elastizität. Sie selbst wird in ihrem Inneren von einem komplexen arteriellen, venösen und lymphatischen Gefäßsystem durchzogen. Es dient zum Austausch von Wasser, Stoffwechselprodukten, Zytokinen und Zellen. Mit Hilfe der in ihr vorkommenden mobilen Zellen des Immunsystems, wie Makrophagen, trägt die Dermis auch einen entscheidenden Anteil zur zellulären Abwehr von Fremdorganismen und Antigenen bei. Die Grenze zwischen Epidermis und Dermis ist die sogenannte dermoepidermale Junktionszone. Sie dient als Reserve bei Dehnung und sichert eine Verbesserung der Gewebeintegrität beider Epithelschichten zueinander. Ihr Aufbau ist sehr komplex, denn sie muss zum einen hohe mechanische Festigkeit und Elastizität besitzen und zum anderen den Austausch von Zellen, Stoffwechselprodukten und Zytokinen gewährleisten. Die Strukturen der dermoepidermalen Junktionszone stammen von den Fibroblasten der Dermis sowie von basalen Keratinozyten. Zwischen den Retezapfen der Epidermis und den Bindegewebspapillen der Dermis ist das dermale Bindegewebe locker strukturiert, welches auch als Stratum papillare bezeichnet wird. Unterhalb des Stratum papillare

2. Einleitung

folgt ein weniger differenziertes Geflecht aus Bindegewebe, das Stratum reticulare. Das Stratum reticulare ist mechanisch sehr fest und stabil. Die viscerele Schicht der Haut ist die Subkutis, die zum Großteil aus Lipozyten und Bindegewebe besteht. Sie fungiert als Stoßdämpfer bei mechanischer oder traumatischer Schädigung und besitzt eine große ästhetische Bedeutung. In ihren Septen aus Bindegewebe verlaufen Nerven und Gefäße. Fast die Hälfte der gesamten Körperfettmasse wird von der Subkutis umfasst. Die Hautoberfläche zeigt feine und grobe Falten bzw. Linien. Die Anzahl der Linien an den Handflächen und Fußsohlen ist für jedes Individuum genetisch determiniert. Zu den Hautanhangsgebilden zählen Haare, Nägel und die Drüsen (Schweiß- und Talgdrüsen). Nach der Geburt sind die Talgdrüsen aufgrund der Auswirkungen der mütterlichen Hormone noch sehr groß. Nach einer vorübergehenden Phase der Involution vergrößern sie sich in der Pubertät erneut. Die Hauptaufgabe der Schweißdrüsen ist die Thermoregulation. Körperliche Anstrengung, Wärme oder emotionaler Stress führen zu einer vermehrten Schweißsekretion. Die Rolle der apokrinen Drüsen ist nach wie vor noch nicht letztgültig geklärt. Bei Menschen kommen apokrine Drüsen in den Axillae, der Genitoanalregion sowie in den Mammae vor. An den Körperöffnungen wie beispielsweise am Mund sowie der Genital- oder Analregion findet sich ein Übergang von Haut in Schleimhaut. Die Schleimhaut ist unverhornt und zeigt eine feuchte von Schleim bedeckte Oberfläche. Die Nomenklatur bezeichnet die Epidermis hier als Epithel und die Dermis als Lamina propria. (*Fritsch 2009*)

2.2. Funktionen der Haut

2.2.1. Einleitung

Die Haut als Grenze zur Außenwelt schützt den Menschen vor belebten und unbelebten Umweltreizen. Dem Stratum corneum kommt hierbei eine besondere Bedeutung zu. Es agiert als epidermale Barriere und verhindert das Eindringen von Bakterien, Viren oder Pilzen. Desweiteren bietet die Haut Schutz vor thermischen Reizen, Strahlen sowie chemischen Noxen. Mechanischen Noxen wirkt das Fettgewebe der Subkutis als Stoßdämpfer entgegen. Mikroorganismen, die aufgrund einer Schädigung der Haut das Stratum corneum passieren, führen lokal zu einer Aktivierung der Zellen des Immunsystems (Langerhans-Zellen, Makrophagen, Mastzellen, Lymphozyten). Die epidermalen Langerhans-Zellen nehmen Antigene auf, verarbeiten sie und präsentieren sie dem Immunsystem, sodass dieses effizient reagieren und entsprechend agieren

2. Einleitung

kann. Die auch in der Dermis interzellulär beweglichen Mastzellen reagieren auf eine IgE-Antigen Bindung mit Degranulation. Dabei werden zahlreiche Transmitter freigesetzt, die in der Abfolge zu einer allergischen Reaktion führen. Die Monozyten oder Makrophagen reagieren auf Fremdkörper oder Mikroorganismen und rufen durch komplexe Prozesse eine entzündliche Gewebereaktion hervor. Die Haut ist Bestandteil des Regelkreises und somit Regulator der inneren Homöostase und verhindert einen unkontrollierten Stoffaustausch. Bei großflächigen Verletzungen besteht die Gefahr von Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Eiweißverlust, was zu gefährlichen Stoffwechselstörungen führen kann. Die in der gesamten Haut verteilten Rezeptoren für Druck, Wärme, Berührung, Temperatur und Schmerz werden durch Wahrnehmung und Erkennung der Umwelt getriggert. Afferente sensible Nerven leiten Reize für die Wahrnehmung von Berührung, Schmerz, Wärme und Kälte und efferente visceral-sekretorische und motorische Nerven regulieren die Durchblutung und die Kontrolle der Schweißsekretion. Der Juckreiz stellt eine Besonderheit der Wahrnehmung auf der Haut dar. In der Haut manifestieren sich eine Vielzahl von metabolischen Störungen, wie beispielsweise Störungen des Lipidstoffwechsels sowie Erkrankungen der inneren Organe. Das Stratum corneum hat einen individuell bestimmten Wassergehalt, der einerseits eine Rolle als Schutzfaktor bezogen auf die epidermale Barrierefunktion spielt und andererseits einen Einfluss auf den morphologischen Aspekt der Haut hat. Die Vielfalt der Ausdrucksformen der Körperoberfläche des Menschen beschreibt die sozio-kulturelle und ästhetische Bedeutung der Haut. Der Hautzustand selbst vermag sehr viel über die Lebensumstände, Umweltexposition oder auch psychophysiologische Verfassung von Menschen widerzuspiegeln („die Haut als Spiegel der Seele“). (Fritsch 2009)

2.2.2. Epidermale Barriere

Eine reife Epidermis ist eine effektive Barriere, die den menschlichen Organismus in erster Linie vor Dehydratation, Absorption toxischer Allergene und vor dem Eindringen von pathogenen Mikroorganismen schützt. Die epidermale Barriere ist zu mehr als 80% dem Stratum corneum zuordenbar. (zit.n. Fluhr 2003; zit.n. Fluhr et al. 2009) Die Fähigkeit des Stratum corneums, seine normale Funktion nach einer akuten Barrierschädigung wieder herzustellen, bezeichnet man als Barrirehomöostase. (zit.n. Fluhr 2003) Das Stratum corneum ist sehr widerstandsfähig gegenüber chemischen und mechanischen Noxen. Die Widerstandsfähigkeit des Stratum

2. Einleitung

corneums beruht auf dem verhornten Mantel (cornified envelope) der Korneozyten, ihrer verzahnter überlappenden Anordnung, interzellulären Lipiden sowie deren Verbindung untereinander über Desmosomen. (siehe Abb. 3)

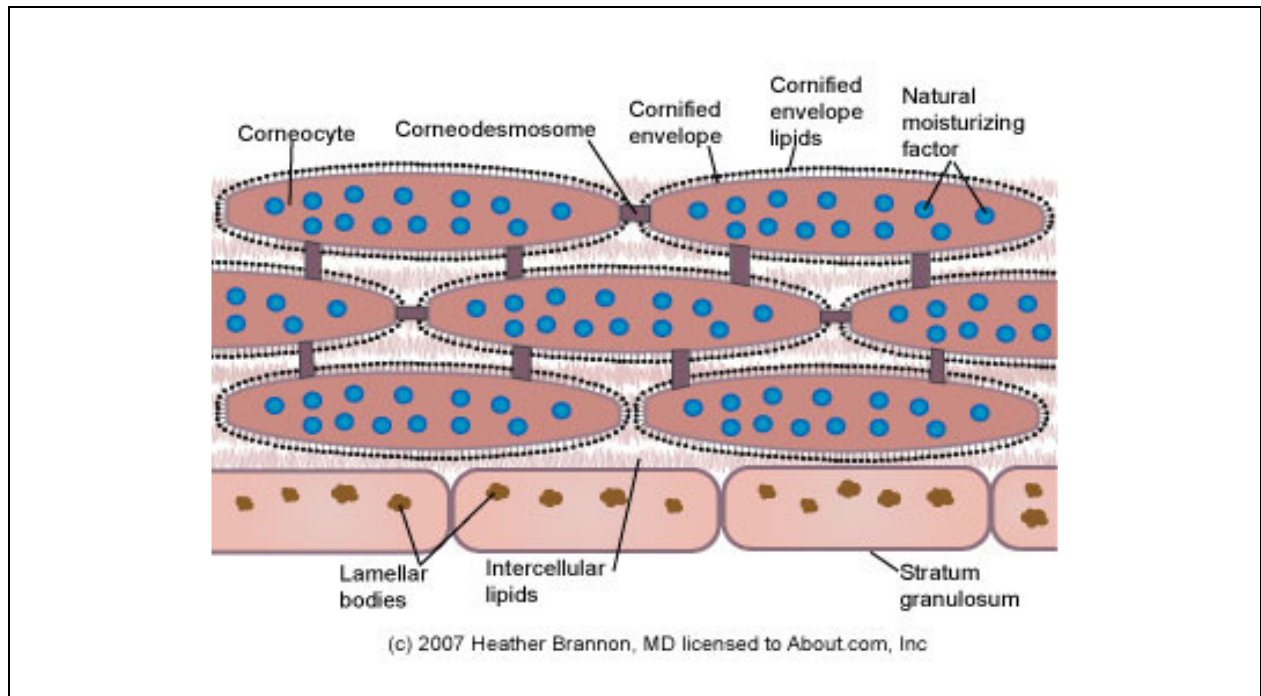


Abb. 3: Aufbau Stratum corneum (modifiz. n. www.dermatology.about.com/, 25.6.2009)

Die Interaktion von Proteinen und Lipiden sowie die Stratum corneum Hydratation sind weitere Faktoren, die einen Einfluss auf die Widerstandsfähigkeit und die Verformbarkeit des Stratum corneums haben. (zit.n. Fluhr 2003) Organische Lösungsmittel und Detergenzien beispielsweise induzieren eine Störung der Barrierefunktion. Als Blockade vor einem Eindringen von Mikroorganismen in den menschlichen Körper bildet die Epidermis eine Reihe von antimikrobiell wirkenden Lipiden, Peptiden und Chemokinen, welche die angeborene Immunität (innate immunity) der Haut repräsentieren. Die protektive Funktion der Haut im Hinblick auf Dehydratation des menschlichen Organismus und der Passage des Stratum corneums von exogenen Noxen wird durch das Zwei-Komponenten-System gebildet. Dieses Zwei-Komponenten-System, auch bekannt unter dem Begriff „Backstein und Mörtel Modell“, besteht aus lipidproduzierenden Korneozyten, die in einer mit Lipiden angereicherten extrazellulären Matrix eingebettet sind. (siehe Abb. 3) Dabei fungieren die Korneozyten als Backsteine und die interzellulären Lipide als verbindender Mörtel. Die Korneozyten bilden eine Art Gerüst und die interzellulären Lipide sind für die Wiederherstellung der Barrierehomöostase sowie für die Regulation der transkutanen Resorption

2. Einleitung

verantwortlich. (*zit.n Fluhr 2003*) Die Barrierefunktion des Stratum corneums hat jedoch physiologische Lücken, die einen Stoffaustausch zwischen Organismus und Umwelt (Perspiratio insensibilis) ermöglichen. Niedermolekulare Substanzen können die Haut penetrieren. Auch die Öffnungen der Hautanhangsgebilde unterbrechen die epidermale Barriere. Die Haut verliert kontinuierlich Flüssigkeit in Form von Wasserdampf durch die Interzellularräume der Epidermis. Das Stratum corneum mit den Keratinozyten sowie den interzellulären Lipiden kann Wasser binden. Es agiert folglich als eine physikalische Barriere gegenüber der Umwelt und bildet die Übergangszone für den Transport von Feuchtigkeit und Wärme aus dem Körper in die Umgebung. Dadurch entsteht ein Gradient, der weitgehend konstant unter den gleichen Bedingungen ist. Jedoch zeigen sich unterschiedliche Werte bezogen auf verschiedene Körperareale. Ist die epidermale Barrierefunktion gestört, d.h. besteht ein Mangel oder eine gestörte Zusammensetzung der Lipide in den Interzellularräumen, führt dies zu einem vermehrten transepidermalen Wasserverlust (TEWL). Eine weitere Zunahme des TEWL induziert inflammatorische Prozesse. Infolge der gestörten epidermalen Barrierefunktion ist es Mikroorganismen oder toxischen Substanzen möglich die Epidermis zu penetrieren. Eine Okklusion der Hautoberfläche führt zu einem Anstieg des Wassergehaltes des Stratum corneums. Bei einer Entfernung dieser Okklusion entweicht das zuvor zurückgehaltene Wasser von der Hautoberfläche. Die Folge ist ein Anstieg des messbaren TEWL, welcher proportional zur Hydratation des Stratum corneums ist. (*Berardesca und Borroni 1995*)

2.2.3. Stratum corneum Hydratation

Die mit Proteinen angereicherten Keratinozyten, eingebettet in einer aus Lipiden bestehenden Matrix erhalten die Barrierefunktion des Stratum corneums aufrecht.

(*Elias et al. 1979; Landmann 1984; Rawlings et al. 1994*) Der Feuchtigkeitsgehalt der Epidermis wird durch die Perspiratio insensibilis, die Perspiratio sensibilis, den Gehalt an wasserbindenden Faktoren (Natural Moisturizing Faktor), die Luftfeuchtigkeit sowie die Umgebungstemperatur bestimmt. Während des Verhornungsprozesses der Keratinozyten auf dem Weg von dem Stratum basale in Richtung Stratum corneum führt die Apoptose der Zellen zu einer Freisetzung intrazellulärer Bestandteile. Dazu zählen u.a. die natürlichen Feuchtehaltefaktoren (NMF, Natural Moisturizing Factor). Der natürliche Feuchtigkeitsfaktor (NMF, Natural Moisturizing Factor) setzt sich aus Abbauprodukten des Filaggrin (Filament Aggregating Protein), eines sogenannten Matrix-Proteins zusammen, das für die geordnete Formation und Makrostruktur der

2. Einleitung

Keratin-Mikrofibrillen der Epidermis benötigt wird. Die NMF bestehen aus einer Mischung von Aminosäuren, deren Derivaten und verschiedenen Salzen (und umfassen ca. 10% der Trockenmasse des Stratum corneums). Die Wirkung der NMF beruht auf einer sehr guten Wasserlöslichkeit und den hygroskopischen Eigenschaften ihrer Bestandteile. Bis zu einer relativen Luftfeuchtigkeit von 50% kann der NMF in der Atmosphäre vorhandene Feuchtigkeit absorbieren. (*Jacobson et al. 1990; Rawlings et al. 1994*) Hyaluronsäure, NaCl, Urea, Pyrrolidoncarbonsäure und Aminosäuren zählen zu den natürlichen Feuchthaltefaktoren. Die NMF reichern sich in Richtung der oberflächlichen Zellschichten reversibel an und werden schon bei normaler Reinigung mit Seife zu einem Großteil aus den obersten Zellschichten herausgewaschen. (*Scott und Harding 1993*) Mit zunehmendem Alter nimmt die NMF-Konzentration, an regelmäßig dem Sonnenlicht exponierter Haut, in allen Zellschichten ab. (*Rawlings et al. 1994*) Die Aufrechterhaltung des Wassergehaltes von 10% im Stratum corneum ist unerlässlich. Für die Bindung von Feuchtigkeit in der Epidermis sind intrazellulär Milchsäure, Urea und Pyrrolidoncarbonsäure und extrazellulär polare Lipide, vor allem freie Fettsäuren, Ceramide, Cholesterin, Triglyceride, Cholesteryl-sulfat und Cholesterinverbindungen verantwortlich. (*Elias et al. 1979; Rawlings et al. 1994; Lee et al. 1999*) Die Lipidzusammensetzung des Stratum corneums zeigt eine Abhängigkeit vom Lebensalter, diätetischen und jahreszeitlichen Einflüssen, Umweltfaktoren sowie genetischer Veranlagung. (*Denda et al. 1993; Rogers et al. 1996*) Durch einen verminderten Wassergehalt beispielsweise infolge eines Lipidmangels oder Störungen in der Lipidzusammensetzung reagiert die Haut mit ekzematösen Veränderungen. (*Hanau et al. 2003*) Hauterkrankungen, die mit "trockener Haut" einhergehen, zeigen oftmals Veränderungen in der Lipidzusammensetzung des Stratum corneums.

2.2.4. Säureschutzmantel

Supplementär der epidermalen Barriere besitzt die Hautoberfläche einen weiteren Schutz vor exogenen Noxen, den Säureschutzmantel. Die saure Oberfläche auf der Haut wurde erstmals im Jahre 1892 von Heuss beschrieben. (*zit. n. Fluhr und Elias 2002*) Der Begriff „Säureschutzmantel“ wurde im Jahre 1929 von Schade und Marchionini geprägt. (*zit. n. Fluhr und Elias 2002*) Der Säureschutzmantel scheint verschiedene Faktoren zu beeinflussen, wie beispielsweise die Permeabilität der epidermalen Barriere, den Schutz vor Mikroorganismen (*Aly et al. 1975*) oder die Aktivierung von Enzymen mit einem sauren pH-Optimum. (*Holleran et al. 1993; Takagi*

2. Einleitung

et al. 1999; Schmuth et al. 2000) Die Stratum corneum Hydratation, Schweiß- und Talgproduktion, verschiedene Körperareale, genetische Prädisposition, Rasse (*Berardesca et al. 1998*) sowie Metabolite durch mikrobielle Besiedelung (*zit.n. Fluhr 2003*) sind Faktoren, die den pH-Wert auf der Haut beeinflussen. Laut einer Studie von Fluhr et al. konnten die durch mikrobielle Besiedelung entstehenden Metabolite, Schweißdrüsenaktivität und sebozytäre Lipide als Hauptfaktoren für die Bildung der sauren Oberfläche weitgehend ausgeschlossen werden. (*Fluhr et al. 2004*) Folglich scheinen vorrangig endogene Mechanismen für die Ansäuerung des Stratum corneums verantwortlich zu sein, wie beispielsweise der Phospholipid-Fettsäuremetabolismus sowie membranständige Antiport-Ionenpumpen. (*zit.n. Fluhr 2003*) Es besteht ein pH-Gradient entlang der Zellschichten des Stratum corneums, der auch in den letzten Jahren den Inhalt zahlreicher Studien, unter Betrachtung des Einflusses von physiologischen und pathologischen Faktoren darstellte. In den unteren Schichten der Epidermis liegt der pH-Wert in einem annähernd neutralen Bereich mit Werten um die 6,8. In Richtung Stratum corneum kommt es zu einem deutlichen Abfall des pH-Wertes, der letztlich auf der Hautoberfläche in einem sauren Bereich von 4,5-5,3 liegt. (*Ohman und Vahlquist 1994; Schmid und Korting 1995; Berardesca et al. 1998; Ohman und Vahlquist 1998*) Weitere Studien weisen darauf hin, dass es sowohl unterschiedliche pH-Werte in Abhängigkeit von den Körperarealen, als auch geschlechtsspezifische Differenzen gibt. (*Zlotogorski 1987; Wilhelm et al. 1991; Yosipovitch et al. 1998; Yosipovitch et al. 2000*) Auch exogene Einflüsse, wie Waschmittel, die Anwendung von verschiedenen Kosmetikprodukten, enge Kleidung sowie topische Applikation von Antibiotika können Auswirkungen auf den pH-Wert haben. Es ist erwiesen, dass die Körperreinigung einen alkalisierenden Effekt auf den pH-Wert unserer Hautoberfläche ausübt, dessen Intensität von dem pH-Wert der Waschlotion abhängig ist. (*zit. n. Fluhr und Elias 2002*) Ein weiterer Forschungsschwerpunkt galt in den letzten Jahren der Entwicklung des pH-Wertes im Verlauf des Lebens eines Menschen. Betrachtet wurden hierzu in mehreren Studien die pH-Werte in bestimmten Lebensabschnitten. Von der Geburt bis ins hohe Lebensalter wurde der pH-Wert auf der Haut bestimmt. Die Ergebnisse zeigten einen sich von Geburt an bis ins hohe Lebensalter verändernden pH-Wert. Unmittelbar nach der Geburt gemessene Ergebnisse zeigten Werte im neutralen Bereich. Im Verlauf der darauf folgenden Lebensmonate kommt es zu einem Abfall der Werte in den sauren Bereich. (*Thune et al. 1988; Fox et al. 1998; Eberlein-König et al. 2000; Yosipovitch et*

2. Einleitung

al. 2000; Giusti et al. 2001) Vermutlich spielen Veränderungen des Säureschutzmantels bezüglich der Pathogenese dermatologischer Erkrankungen wie der Kontaktdermatitis, der atopischen Dermatitis, Acne vulgaris, Infektionen mit *Candida albicans* etc., eine Rolle. Aufgrund dessen scheint es nicht abwegig zu vermuten, dass Pflegeprodukte mit einem sauren pH-Wert eventuell präventive oder therapieunterstützende Wirkungen bezüglich dieser eben genannten dermatologischen Erkrankungen zeigen könnten. (*Ohman und Vahlquist 1994; Schmid-Wendtner und Korting 2006*) Die beschriebenen möglichen Einflussfaktoren auf die epidermale Barrierefunktion und den Säureschutzmantel sind vielfältig. Zahlreiche Mechanismen spielen auch auf der biomolekularen Ebene eine Rolle, wie beispielsweise Inhibition oder Aktivierung von Enzymen, was Auswirkungen auf die epidermale Barrierefunktion sowie den Säureschutzmantel haben kann.

2.3. Besonderheiten der Neugeborenenhaut

Einleitung

Die Entwicklung der Epidermis aus dem Ektoderm erfolgt während der Organogenese (Tag 0-70). Zeitgleich entwickelt sich die Dermis aus dem Mesoderm. Bei der Entwicklung von der Basalmembran und den Hautanhangsorganen kommt es zu einem Zusammentreffen von Epidermis und Dermis. Die Histogenese beginnt ca. in der neunten Woche und erstreckt sich bis in den fünften Monat. Während dieser Zeit kommt es zu einer Stratifikation der Epidermis, einer Abgrenzung von Epidermis und Dermis, einer Differenzierung der Hautanhangsorgane sowie zur Vaskulogenese. Die histologische und funktionelle Reifung der Haut erfolgt im letzten Trimenon der Schwangerschaft. (*Traupe und Hamm 1999; Höger 2005*) Bei der Geburt eines Kindes kommt es zu einem Umgebungswechsel von Amnionflüssigkeit zu Luft, welcher eine rasche postnatale Adaption der Epidermis erfordert. Das reife Neugeborene hat eine gut entwickelte Epidermis, die bezüglich ihrer Dicke sowie der des Stratum corneums und der Anzahl der Keratinozytenschichten einem Erwachsenen ähnelt. (*Fairley und Rasmussen 1983; Harpin und Rutter 1983; Evans und Rutter 1986*) Die Reife bezogen auf die Anatomie der Haut korreliert jedoch nur teilweise mit deren funktioneller Reife. Dies betrifft vor allem Barrierefunktion, Thermoregulation, mechanische Belastbarkeit und transkutane Resorption. (*Höger 2005*) Zusammenfassend betrachtet entspricht die Neugeborenenhaut im basalen Zustand in ihrer anatomischen Reife der Haut eines

2. Einleitung

Erwachsenen, aber ihre Funktion ist bei der Geburt noch nicht vollständig entwickelt, denn erst innerhalb der ersten Lebenstage erfolgt eine postnatale Adaption der Haut des Neugeborenen (insbesondere in Reaktion auf Stressfaktoren). (*Beare et al. 1958; Behrendt und Green 1958; Afsar 2009; zit.n. Fluhr et al. 2009*)

Epidermis - Stratum corneum - Epidermale Barrierefunktion

In den ersten vier Lebenswochen bezeichnet man ein Kind als Neugeborenes. Der Begriff „unreif“ bedeutet, dass ein Kind vor der 37. Schwangerschaftswoche geboren wurde, während man als „übertragen“ Säuglinge ansieht, die nach der 42. Schwangerschaftswoche geboren wurden. (*Traupe & Hamm 1999; zit.n. Fluhr et al. 2009*) Im Uterus braucht ein Fetus noch keine intakte epidermale Barriere. Evolutionsbedingt beginnt die Entwicklung des Stratum corneums erst ungefähr in der 24. Schwangerschaftswoche. Danach zeigen sich ein konstanter Anstieg von epidermalen Zelllagen sowie eine Zunahme der epidermalen Ausdehnung. Auch jetzt ist das Stratum corneum bis zur 34. Schwangerschaftswoche noch nicht vollständig ausgebildet. Folglich haben Frühgeborene (< 30. SSW) eine noch nicht vollständig entwickelte epidermale Barriere und sind besonders empfindlich bezogen auf traumatische Einflüsse, dermatologische Erkrankungen sowie Infektionen mit pathogenen Keimen. (*Evans und Rutter 1986; Eichenfield und Hardaway 1999; Cartlidge 2000; Elias 2005*) Wie frühere Studien gezeigt haben, ist die Entwicklung sowohl der Epidermis als auch der Dermis bei der Geburt noch nicht vollständig abgeschlossen. (*Evans und Rutter 1986*) Vielmehr durchläuft die Haut Neugeborener postnatal einen Adaptions- und Reifungsprozess. (*Visscher et al. 2000; Afsar 2009; zit.n. Fluhr et al. 2009*) Dichte und Anzahl der Keratinozyten nehmen aufgrund vermehrter Proliferation der Basalzellschicht zu. (*Evans und Rutter 1986*) Innerhalb der ersten sechs bis acht Wochen erreicht die Dicke der Epidermis mit etwa 50-55 µm nahezu Werte der Erwachsenenhaut (50-60µm). (*Höger 2005*) Das Stratum corneum ist nach der Geburt noch leicht verletzlich (*Lund et al. 1997*), während seine Dicke in den ersten Lebenswochen abhängig von der jeweiligen Körperregion noch zunimmt (*Höger 2005*) Zusammenfassend betrachtet lässt sich nach der Geburt bei Neugeborenen morphologisch sowohl eine Zunahme der epidermalen Zelldichte als auch eine Verstärkung der Reteleisten der dermoepidermalen Junktionszone beobachten. (*Holbrook 1983; Evans und Rutter 1986*) Die Reifung und Funktion der

2. Einleitung

transepidermalen Lipidbarriere, welche sich in dem transepidermalen Wasserverlust widerspiegelt (TEWL), wurde in den letzten Jahren mehrfach an reifen und unreifen Neugeborenen untersucht. Es zeigte sich, dass die epidermale Barrierefunktion bei der Geburt bereits vollständig entwickelt ist, was sich in niedrigen TEWL-Werten, ähnlich denen eines Erwachsenen, widerspiegelte ($<10 \text{ g/m}^2/\text{h}$). (Rutter und Hull 1979; Harpin und Rutter 1983; Yosipovitch et al. 2000; zit.n. Fluhr et al. 2009) Die Haut des Neugeborenen ist im Vergleich zu älteren Säuglingen relativ trocken und rau. Die Hydratation des Stratum corneums lässt sich mittels Corneometrie quantifizieren. Innerhalb der ersten 3 Lebensmonate nimmt die Kapazität der Säuglingshaut Wasser zu binden signifikant zu und erreicht mit etwa 3 Monaten Erwachsenenwerte. Parallel dazu tritt eine Glättung der Hautoberfläche ein. (Hoeger und Enzmann 2002; Afsar 2009; zit.n. Fluhr et al. 2009)

Die Bedeutung der Vernix caseosa

Eine weiße cremige Substanz bedeckt die Haut des Fetus während des letzten Trimesters der Schwangerschaft. Menschen sind die einzigen Lebewesen, die diese Substanz bilden. (Tollin et al. 2006; Hoath et al. 2006) Sie wird als Vernix caseosa oder „Käseschmiere“ bezeichnet. Die Vernix caseosa wird von den fetalen Talgdrüsen gebildet und ähnelt in ihrer Struktur dem Stratum corneum. Ihre Zusammensetzung besteht zu 80% aus Wasser und zu 8-10% aus Lipiden und Proteinen. (Höger 2005) Sie wird als „Abfallprodukt“ der sich entwickelnden fetalen Epidermis angesehen. Die Zusammensetzung der Lipide ähnelt denen der fetalen Epidermis. Die Vernix stellt laut Höger: „Einen homologen Ersatz für die unreife Lipidbarriere in der fetalen Epidermis dar.“ (Höger 2005) Eine Abschilferung der Vernix caseosa gegen Ende der Schwangerschaft könnte ein Ausdruck für die Reife der epidermalen Lipidbarriere sein. (Höger 2005) In zahlreiche Studien zur Funktion und Zusammensetzung der Vernix caseosa konnte in den letzten Jahren nachgewiesen werden, dass sie verschiedene antimikrobielle Peptide enthält und somit eine wichtige Schutzfunktion vor mikrobieller Besiedelung wahrnimmt. (Marchini et al. 2002; Tollin et al. 2006; Hoath et al. 2006) Die Bedeutung der Vernix caseosa besteht in ihrer reinigenden, feuchtigkeitsspendenden und antimikrobiellen Wirkung auf die Neugeborenenhaut. Diese physiologischen Funktionen begründen ein starkes Interesse bei der Forschung und Entwicklung von

2. Einleitung

Kosmetikprodukten und Therapeutika. (*Visscher et al. 2005; Hoath et al. 2006; Afsar 2009*)

Der Säureschutzmantel

Besonderes Interesse galt in den letzten Jahren zahlreichen Studien zu der Entwicklung des Säureschutzmantels sowie der epidermalen Barrierefunktion bei Neugeborenen. Zu dem pH-Wert auf der Haut von Kindern fanden erstmals in den 50-er Jahren Untersuchungen an größeren Kohorten statt, die zu dem Ergebnis führten, dass der pH-Wert der Haut in den ersten Lebenstagen stark abfällt. (*Beare et al. 1958; Behrendt und Green 1958*) Bei der Geburt weist die Haut des Neugeborenen noch einen neutralen oder leicht alkalischen pH-Wert von 6,2–7,5 auf, der auf die leicht alkalische Amnionflüssigkeit zurückzuführen ist und nicht durch das Gestationsalter beeinflusst wird. (*zit.n. Fluhr et al. 2009*) Bereits innerhalb der ersten 24 Stunden post partum kommt es zu einem deutlichen Abfall des pH-Wertes. Nach etwa vier Wochen ist der Normbereich von 5,2–5,5 erreicht, den auch ältere Kinder und Erwachsene aufweisen. (*Höger 2005*) Die Abwesenheit eines sauren pH-Wertes des Stratum corneums bei der Geburt wurde mit einem erhöhten Risiko für mikrobielle Infektionen assoziiert. (*Leyden und Kligman 1978*) Im Vergleich dazu kommt es infolge eines sauren pH-Wertes bei älteren Neugeborenen und Erwachsenen zu einer Inhibition der Kolonisation von pathogenen Bakterien. (*Aly et al. 1975; Puhvel et al. 1975*) In den Jahren 2001 bis 2008 wurden Ergebnisse von Untersuchungen an neugeborenen Ratten publiziert. Es wurde untersucht, welchen Einfluss der neutrale pH-Wert bei Ratten auf die Haut ausübt, welche physiologischen Prozesse damit in Verbindung stehen und ob Möglichkeiten existieren, die Entwicklung des pH-Wertes zu beeinflussen. Es zeigte sich, dass bei Ratten nach der Geburt ein neutraler pH-Wert auf der Hautoberfläche vorherrscht, der schrittweise in den sauren Bereich abfällt. Die Regenerierung der Hautbarriere verlief, nachdem sie akut geschädigt worden war, verzögert. Nach Applikation eines Säurepuffers konnte dieser Prozess wieder beschleunigt werden. Die Verzögerung der Entwicklung des Säurepuffers führte letztendlich zu einer Störung der Barriere-Homöostase und der Stratum-corneum-Integrität. (*Fluhr et al. 2004; Fluhr et al. 2004; Fluhr et al. 2005*) Diese Untersuchungen bilden u.a. den entscheidenden Ansatz, um zur Verbesserung der Stratum-corneum-Integrität die Anwendung eines sauren Pflegeproduktes auf der Neugeborenenhaut zu schlussfolgern.

Spezielle Hautfunktionen und Hautphysiologie

Funktionell ist bei Neugeborenen die Fähigkeit zum thermalen und emotionalen Schwitzen noch reduziert. (*Cunico et al. 1977; Harpin und Rutter 1983; Emery et al. 1991; Karlsson et al. 1995; Rutter 2000*) Auch die Thermoregulation durch Vasokonstriktion der dermalen Kapillaren ist in ihrer Funktion noch eingeschränkt. (*Green und Behrendt 1973*) Es lässt sich eine erhöhte transkutane Penetrationsfähigkeit von topisch applizierten Substanzen (*Rutter und Hull 1979; Barker et al. 1987*) und eine Reduktion des Sebumgehaltes der Haut postnatal verzeichnen. (*Agache et al. 1980; Hurt et al. 1995*) Bezogen auf hautphysiologische Messgrößen liegen umfangreiche Daten für Erwachsene und Schulkinder vor. (*Behrendt und Green 1958; Emery et al. 1991; Visscher et al. 2000*) Bezüglich der Hautphysiologie Neugeborener existiert lediglich eine geringe Anzahl von Studien. Während das dermale Kollagen bei Erwachsenen zu 80–90% aus Typ-I-Kollagen besteht, enthält die neonatale Dermis noch zu 50–60% das »fetale« Kollagen III. Dieses wird jedoch im Verlauf der ersten Lebenswochen rasch durch Kollagen I ersetzt. Der Elastingehalt der Neugeborenenhaut ist im Verhältnis zur Erwachsenenhaut hingegen vermindert. (*Höger 2005*) Ein spezifisches Wissen im Bereich der Hautphysiologie von Neugeborenen könnte sich zukünftig bei der Früherkennung dermatologischer Erkrankung wie atopischer Dermatitis als hilfreich erweisen, indem durch eine rechtzeitige Intervention wie beispielsweise verstärkte und gezielte Hautpflege eine Exazerbation von dermatologischen Erkrankungen verhindert wird.

3. Entstehung dieser Dissertation - Ziele der Arbeit

Basierend auf dem Wissen, dass die Neugeborenenhaut postnatal eine zunächst noch reduzierte protektive Funktion aufweist und dennoch unmittelbar nach der Geburt zahlreichen noch zu bewältigenden exogenen Einflüssen ausgesetzt ist, entstand dieses Promotionsthema. Besonderes Interesse galt der Entwicklung der Hautphysiologie innerhalb der ersten vier Lebenswochen, vor allem der postnatalen Entwicklung des pH-Wertes (Säureschutzmantel) sowie der epidermalen Barrierefunktion. Die Bewertungsparameter waren Veränderungen verschiedener hautphysiologischer Messgrößen, die mittels Tewametrie, Corneometrie, Chromametrie und pH- Metrie bestimmt wurden. Gegenstand der Untersuchung war es auch, inwieweit es möglich ist die postnatale Entwicklung der Hautphysiologie, insbesondere den pH-Wert zu beeinflussen. Dafür wurde im Studienverlauf ein spezielles Pflegeprodukt mit einem sauren pH- Wert nach einem definierten Schema angewendet. Ein besonderes Interesse galt der Frage einer eventuellen Beschleunigung der Entwicklung des Säureschutzmantels der Neugeborenen durch diese saure Pflegecreme, da es als Fortschritt und Ansatzpunkt in der Therapie dermatologischer Erkrankungen von Neugeborenen, wie beispielsweise atopischer Dermatitis zukünftig von entscheidender Bedeutung wäre, wenn infolge dessen die Exazerbation dermatologischer Erkrankungen sowie Infektionen der Haut mit nosokomialen Keimen reduziert oder verhindert werden könnte. Es ist die erste Studie dieser Art, die bisher an Neugeborenen durchgeführt wurde und ein Ansatz in der Prävention und Pflege dermatologischer Erkrankungen von Neugeborenen sowie ein erster Schritt in der Entwicklung wissenschaftlich begründeter Guidelines für die Pflege der Neugeborenenhaut.

Folgende Fragestellungen sollten im Studienverlauf in der postnatalen Neugeborenenperiode untersucht werden:

1. Besteht bei Neugeborenen postnatal ein neutraler pH-Wert auf der Hautoberfläche?
2. Kommt es zu einem Abfall des pH-Wertes in den sauren Bereich innerhalb der ersten Lebenswochen?
3. Besteht postnatal eine kompetente epidermale Barrierefunktion?

3. Entstehung Dissertation - Ziele der Arbeit

4. Wie entwickelt sich die Stratum-corneum-Hydratation postnatal?
5. Ist es möglich, die Entwicklung der Hautphysiologie postnatal mit einem Pflegeprodukt zu beeinflussen?
6. Führt die Anwendung des Pflegeproduktes zu Hautirritationen?

4. Material und Methoden

Ein positives Ethikvotum für die Durchführung dieser Studie wurde von der Ethikkommission der Friedrich-Schiller Universität Jena am 23.03.2006 erteilt (Bearbeitungsnummer: 1733-03/06). (*siehe Anhang C8*)

4.1. Probandenrekrutierung

Die Probandenrekrutierung erfolgte in Zusammenarbeit mit niedergelassenen Gynäkologen und Hebammen in Jena und Umgebung sowie mit der Universitätsfrauenklinik der FSU Jena. Im Rahmen der Studie wurden spezielle Infomaterialien für werdende Eltern erstellt (*siehe Anhang B1/B2*) und sowohl in den Praxen und der Klinik ausgelegt als auch in der Schwangerenberatung an werdende Eltern verteilt. Da sich dies jedoch als ineffizient erwies, wurde in Zusammenarbeit mit der Universitätsfrauenklinik in Jena ein neues Konzept entwickelt. Bei jeder Visite auf den Stationen 1 und 2 der Universitätsfrauenklinik in Jena wurde die Säuglingsstudie kurz erwähnt und bei eventuellem Interesse konnte anschließend ein ausführliches Gespräch mit den Eltern geführt werden, um sie für die Studie zu gewinnen. Letztendlich erwies sich diese Methode als die effizienteste, interessierte Eltern zu finden, die sich dazu bereit erklärten mit ihrem Neugeborenen an der Studie teilzunehmen.

4.2. Probandenauswahl

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien wurden vor der Studienteilnahme festgelegt und geprüft:

Einschlusskriterien

Die Probanden mussten alle der genannten Kriterien erfüllen:

1. Schriftliche Einwilligungserklärung der Eltern zur Studienteilnahme ihres Kindes (*siehe Anhang C2*)
2. Bereitschaft, sich an die Anweisungen der betreuenden Mitarbeiter des Hautphysiologischen Labors zu halten
3. Alter: 0 bis 7 Tage (innerhalb der ersten Lebenswoche)
4. Gestationsalter: Geburt des Kindes nach der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche (keine Frühgeburt)

4. Material und Methoden

5. Geschlecht: männlich oder weiblich
6. keine dermatologischen Erkrankungen (Haut und Schleimhäute)
7. keine anderweitigen Erkrankungen (Systemerkrankungen) gesunde Neugeborene
8. keine Anwendung von Seifen, Badeölen, Schaum- oder Duschbädern oder Kosmetika wie Cremes, Lotionen oder Salben während der Studiendauer im Bereich der Unterarminnenseiten

Ausschlusskriterien

Probanden, die eines oder mehrere der aufgeführten Kriterien erfüllten, durften nicht in die Studie eingeschlossen werden:

1. bekannte Allergien gegen einen oder mehrere Inhaltsstoffe
2. wechselnde Lebensumstände bzw. Therapiemaßnahmen, die eine Beobachtung über den angegebenen Zeitraum nicht zulassen
3. topische Lokalthherapie
4. dermatologische Erkrankung
5. Systemerkrankung

4.3. Testsubstanzen

Eine mögliche Beeinflussung der Hautphysiologie in der postnatalen Periode durch eine Pflegecreme mit einem sauren pH-Wert wurde im Vergleich zu einem kommerziell erhältlichen Produkt mit einem höheren pH-Wert untersucht. Verwendet wurden dabei zwei Produkte von verschiedenen Herstellern. Die Creme mit einem pH-Wert von 5,5 stammte von der Firma Sebapharma. Das Produkt mit einem pH-Wert von 6,3 von der Firma Johnson&Johnson.

Beschriftung der Testpräparate

- Etikett „Prüfpräparat - nur zur klinischen Prüfung“
- Kurzwort des Studientitels („Säuglingsstudie“)
- Buchstabe des **Prüfpräparates (A oder B)**
- Verfallsdatum der Präparate

4. Material und Methoden

In der *Tab. 1* sind die Inhaltsstoffe beider Produkte sowie ihre pH-Werte dargestellt.

Tab. 1: Inhaltsstoffe Testsubstanzen

	Sebapharma	Johnson&Johnson
Inhaltsstoffe	Aqua Glycerin Cetearyl Alcohol Sorbitol Paraffinum liquidum Sodium Lactate Decyl Oleate Chamomilla recutita extract Lecithin Ascorbin Palmitate Allantoin Caprylic/Capric Triglyceride Sodium Cetaryl Sulfate Dimethicone Sodium Citrate Parfum Alcohol denat. Benzyl Alcohol Phenoxyethanol Sodium Benzoate	Aqua Propylen Glycole Myristyl Myristate Glyceryl Stearate Oleic Acid Stearic Acid Pölylsorbate 61 C12-15 Alkyl Benzoate Dimethicone Isopropyl Palmitate Sorbitan Stearate Cetyl Alcohol Synthetic Beeswax Stearyl Alcohol Benzyl Alcohol Carbomer Parfum Methylparaben Propylparaben Butylparaben BHT Sodium Hydroxide Red 33
pH-Wert	5,5.	6,3.

4.4. Nebenwirkungen / Studienabbruch

Auf eventuell auftretende Nebenwirkungen wie bspw. Hautreizungen, die bei topischer Applikation der Präparate zu erwarten gewesen wären, wurden die Eltern initial hingewiesen. Speziell hätten dies sein können: allergische Reaktionen gegen Bestandteile der Testpräparate sowie die Entstehung von Erythemen und Juckreiz.

4. Material und Methoden

Systemische Nebenwirkungen waren bei topischer bestimmungsgemäßer Applikation nicht zu erwarten. Untersucher und Eltern der Probanden konnten jederzeit beim Auftreten nicht zumutbarer Hautunverträglichkeiten bzw. Veränderungen sowie bei interkurrent auftretenden Erkrankungen und erforderlichen Therapien, welche die Untersuchungen und Ergebnisbeurteilung beeinträchtigen bzw. stören würden, die Anwendung und Beobachtung abbrechen. Eine Entscheidung der Eltern des Probanden zum Studienabbruch war auch jederzeit ohne Angabe von Gründen möglich. Bei Non-Compliance konnte der Studienleiter einen Probanden aus der Studie ausschließen. Der Zeitpunkt des Abbruchs und die entsprechenden Gründe waren zu dokumentieren.

4.5. Messgeräte und deren Funktionsprinzip

4.5.1. Tewameter TM 300

Einleitung

Der transepidermale Wasserverlust wird in seiner Gesamtheit zum Einen durch das Schwitzen (*Perspiratio sensibilis*) und zum Anderen durch das Wasser, welches physiologisch durch das *Stratum corneum* diffundiert (*Perspiratio insensibilis*), bestimmt. (*Rothmann 1954*) Unter transepidermalem Wasserverlust (TEWL) versteht man die passive Diffusion des Wasserdampfes durch die Haut. Der transepidermale Wasserverlust ist abhängig von der Intaktheit des *Stratum corneums* und ist folglich ein messbarer „in vivo“ Indikator für die Integrität des *Stratum corneums*. (*Elsner 1992*) Eine nicht intakte epidermale Barrierefunktion spiegelt sich laut einer Studie von Berardesca in erhöhten TEWL-Werten wider. (*Berardesca und Maibach 1990; zit.n. Fluhr et al. 2009*) Niedrige TEWL-Werte sind ein charakteristisches Merkmal für einen weitgehend gesunden Hautzustand. Messungen des TEWL bewerten Aussagen über die epidermale Barrierefunktion oder beispielsweise Auswirkungen topisch applizierter Substanzen auf die epidermale Barrierefunktion. In verschiedenen Irritationsstudien mit Sodium Lauryl Sulfat (SLS) konnte gezeigt werden, dass die gemessenen TEWL-Werte vor und nach der Applikation miteinander korrelieren. (*Tupker 2003; Smith et al. 2004*) Die Messung des transepidermalen Wasserverlustes ist folglich ein non- invasives Verfahren, welches die Auswirkungen topisch applizierter irritativer Substanzen, die mit der epidermalen Barriere agieren, objektiviert. Der TEWL-Wert ist ein anerkannter und zuverlässiger Parameter mit dessen Hilfe Aussagen über die Permeabilität (output) der

4. Material und Methoden

epidermalen Barriere getroffen werden können. (zit.n. Fluhr et al. 2009) In Irritationsstudien dienen die Messungen des TEWL dazu das Ausmaß einer Schädigung der epidermalen Barriere zu objektivieren und im Verlauf die Wiederherstellung der epidermalen Barrierefunktion nach Schädigung zu beurteilen. (Fluhr et al. 2001; Fluhr et al. 2006) Die Beurteilung der Evaporation von Wasser durch die Haut kann mit unventilierten Kammern, ventilierten Kammern und über die Bestimmung des Dampfdruckgradienten z.B. mit dem Tewameter TM 300 der Fa. Courage und Khazaka Electronic GmbH Köln, erfolgen. (Fluhr et al. 2006) Im Folgenden wird das Messprinzip des Tewameters erläutert. Das Messprinzip beruht auf dem Fick'schen Diffusionsgesetz und bezieht sich auf die Menge des transportierten Wasserdampfes entlang einer definierten Fläche pro Zeiteinheit. Das von der Hautoberfläche verdunstende Wasser tritt bei einer Messung durch die Sonde aus. (siehe Abb. 4.) Die Messsonde ändert dabei ihre elektrischen Eigenschaften in Abhängigkeit des Wasserdampfdruckes direkt über der Haut. Dabei entsteht ein Dichtegradient, der durch zwei im Messzylinder befindliche Sensorenpaare (mit unterschiedlichem Abstand zur Haut) gemessen und mit einem Mikroprozessor ausgewertet wird. Der Vorteil dieser Methode ist, dass mit ihr kontinuierliche Messungen durchgeführt werden können.

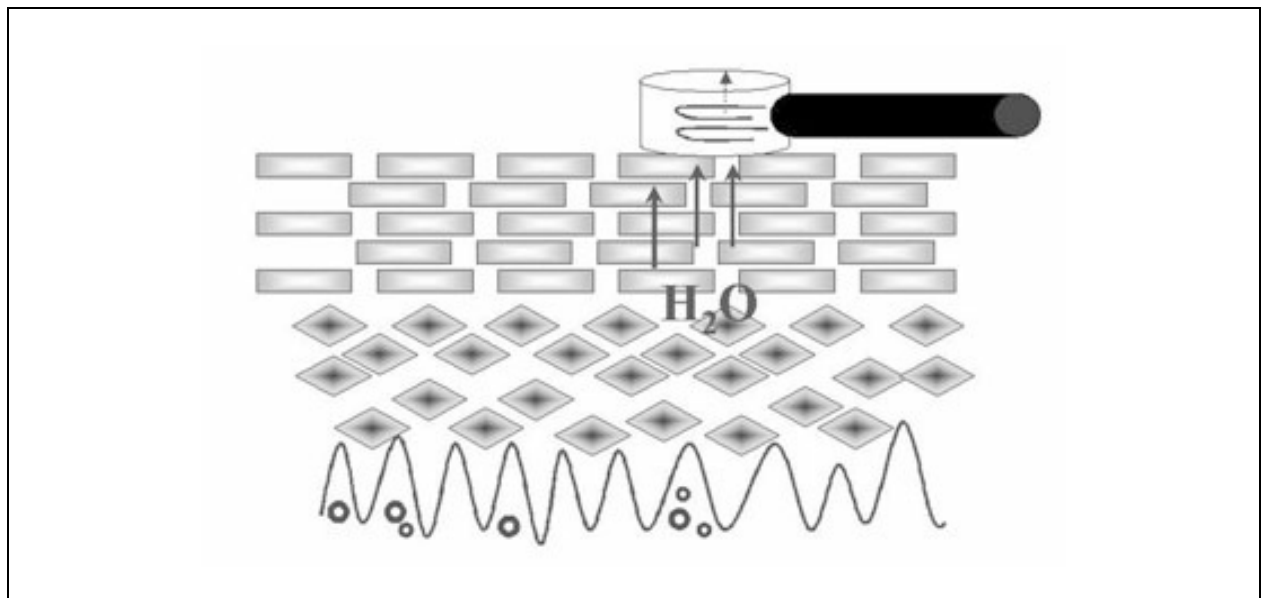


Abb. 4: Funktionsprinzip offenes System (Fluhr 2008)

Die geschlossenen Systeme (geschlossener Sondenkopf) führen zu einer kurzzeitigen Okklusion auf der Hautoberfläche. Kontinuierliche Messungen sind mit dieser Methode

4. Material und Methoden

nicht möglich. Die Blockade der normalen Evaporation der Haut infolge der Okklusion kann durch kürzere Messzeiten oder Wasserdampfabsorber unterbrochen werden. Belüftete Systeme (mit trockenen oder feuchten Transportgasen) ermöglichen kontinuierliche Messungen. Dennoch können diese verschiedenen Methoden von Veränderungen des Mikroklimas nahe der Hautoberfläche beeinflusst werden. Die Ergebnisse können aufgrund der unterschiedlichen Messprinzipien und verschiedenen Einheiten nur teilweise miteinander verglichen werden. (*Pinnagoda et al. 1990*) In einer Studie wurden 3 geschlossene und 4 offenen Systeme an verschiedenen Modellen (Mensch, Nagetier, ex vivo) unter variierenden Bedingungen miteinander verglichen. Die Ergebnisse des transepidermalen Wasserverlustes der verschiedenen Geräte wurden mit der absoluten Menge an Wasserverlusten, welche gravimetrisch bestimmt wurden, korreliert. (*Fluhr et al. 2006*). In einer Vielzahl von Studien im Bereich der Hautalterung wurden offene Systeme verwendet, die allerdings individuellen Störfaktoren (Körperareal, Stresslevel/Schwitzen, Temperatur auf der Hautoberfläche) unterliegen. Die Messungen im Rahmen dieser Studie wurden nach den Guidelines für die Bestimmung des TEWL durchgeführt. (*Pinnagoda et al. 1990; Rogiers 2001*)

Messprinzip

In der hier vorliegenden Studie erfolgten die Messungen des TEWL mit einem offenen System. Zur Messung des transepidermalen Wasserverlustes (TEWL) wurde das Tewameter TM 300 (Fa. Courage & Khazaka, Köln) verwendet. Wie in der *Abbildung 5* dargestellt, ist der Messkopf der Sonde ein enger Hohlzylinder (10 mm Durchmesser, 20 mm Höhe) um die Luftturbulenzen in der Sonde gering zu halten, die eine Messung stark beeinflussen können und dadurch zu einer Verfälschung der Messergebnisse führen könnten. Das von der Hautoberfläche verdunstende Wasser gelangt durch die Sonde und tritt aus ihr aus. Im Inneren der zylindrischen Messsonde des Tewameters existieren zwei Sondenpaare, die sich im unterschiedlichen Abstand zur Haut befinden. Das von der Hautoberfläche verdunstende Wasser wird von den Sonden registriert und der Partialdruck des Wasserdampfes in zwei Ebenen gemessen. Dabei entsteht ein Dichtegradient, der durch zwei im Messzylinder befindliche Sensorenpaare gemessen und mit einem Mikroprozessor ausgewertet wird. Zusätzlich registrieren die Sensorenpaare, die im Raum vorherrschende Temperatur und Luftfeuchtigkeit, welche

4. Material und Methoden

von entscheidender Bedeutung, bezogen auf die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Daten sind. (Pinnagoda et al. 1990; Rogiers 2001)

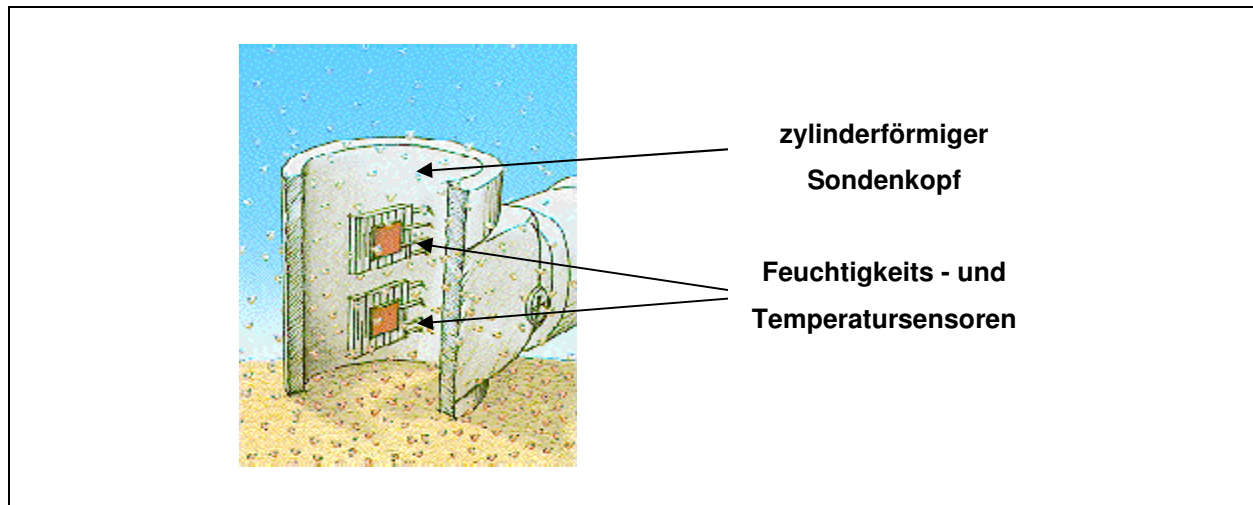


Abb.5: Längsschnitt durch Sondenkopf Tewameter TM 300 (modifiz.n. Courage&Khazaka, Köln)

Technische Daten (Fa. Courage und Khazaka, 2004)

Maße:	Hohlzylinder: Höhe 2 cm, 1 cm (Innen)
Gewicht:	Sonde: 90 g
Kabellänge:	1,3 m
Sondenlänge:	15,3 cm
Auflösung:	Feuchtigkeit: $\pm 0,01$ % RH Temperatur: $\pm 0,01$ °C
Messzeit:	1 Sek.
Genauigkeit:	relative Feuchtigkeit (RH): $\pm 1,5$ % RH im Bereich 30 % RH bis 90 % RH $\pm 2,5$ % RH im Bereich 90 % RH bis 99 % RH $\pm 2,5$ % RH im Bereich 0 % RH bis 30 % RH Temperatur: $\pm 0,5$ °C Wasserverlust: $\pm 0,5$ g/hm ² für RH ≥ 30 % ± 1 g/hm ² für RH ≤ 30 % Diese typischen Angaben gelten unter normalen

4. Material und Methoden

Klimabedingungen (10° C bis 30° C) und für
TEWL-Werte kleiner als 70 g/hm².

Messbereich:

TEWL:

0-320 g/hm² wenn innerhalb des Temperatur- und
Feuchtigkeitsmessbereichs: 10-99 % RH
(Kondensbildung vermeiden), 10-40 °C

Betriebsbedingungen: 30-70 % RH 10-30 °C

Lagerbedingungen:

T: 0-70° C

r.H. < 80% (Kondensbildung vermeiden)

Ablauf einer Messung

Die Tewametrie (Messung mit dem Tewameter) erfasst bei den Messungen sowohl die Perspiratio sensibilis als auch die Perspiratio insensibilis. Aus diesem Grund ist es notwendig, dass bei den Messungen standardisierte Bedingungen im Raum vorherrschen (Luftfeuchtigkeit, Raum- und Hauttemperatur), um die Aktivität der Schweißdrüsen möglichst gering zu halten. Nur so ist es möglich eine relativ zuverlässige Aussage bezüglich der epidermalen Barrierefunktion treffen zu können. (*Pinnagoda et al. 1990; Rogiers 2001*) Das Tewameter ist mit einer Zentraleinheit, dem MPA 5 verbunden. Das MPA 5 ist an einen Computer angeschlossen und an eine spezielle, eigens für das Gerät entwickelte, Software gekoppelt. Der Sondenkopf wird mit einem leichten Druck (nicht zu fest) wie in *Abb. 6* dargestellt auf dem zu messenden Areal platziert. Die Messung beginnt, sobald der Startknopf seitlich am Sondengriff gedrückt wird. Es wird nicht nur ein Wert gemessen, sondern mehrere Werte kontinuierlich ohne Pause hintereinander. (*siehe Abb. 6 rechts*) Bei Erreichen eines Steady state der gemessenen Werte, kann der Untersucher die Messung durch erneutes Drücken des Knopfes am Sondengriff beenden. Der Cursor befindet sich nun automatisch an der Stelle der Kurve, an der die mittlere Abweichung den geringsten Wert hatte (die Messung folglich am zuverlässigsten war). (*siehe Abb. 6 rechts*) Die dazugehörigen Messwerte werden ebenfalls angezeigt. Der angezeigte Mittelwert repräsentiert den tatsächlichen TEWL-Wert. Dieser Wert kann mithilfe der Software abgespeichert oder im CRF notiert werden. Das Gefälle des Partialdrucks zwischen den beiden Sonden ist dem Verdunstungsgrad direkt proportional, sodass der TEWL in

4. Material und Methoden

g/m²/h berechnet werden kann. Sowohl für Erwachsene als auch für Neugeborene und Säuglinge gibt es bisher keine fest definierten Norm- oder Richtwerte.

(Fa. Courage&Khazaka, Köln)

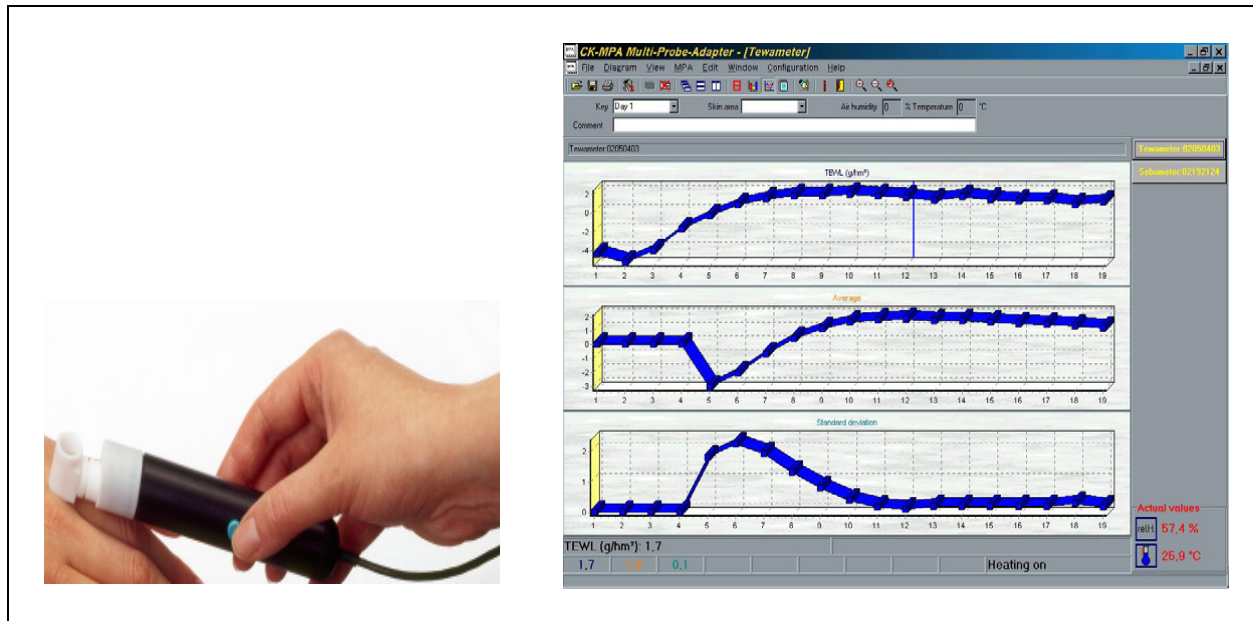


Abb. 6: Tewameter – Messung (links) und die dazugehörige PC – Oberfläche (rechts) (modifiz. n. Courage&Khazaka, 6.11.2008)

4.5.2. Corneometer CM 825

Einleitung

Wasser spielt eine entscheidende Rolle bezüglich der physikalischen Eigenschaften des Stratum corneums. Eine zuverlässige Quantifizierung des Wassergehaltes im Stratum corneum sowie seine Interaktion mit topisch applizierten Substanzen spielen eine bedeutende Rolle für das Verständnis der Hautphysiologie sowie für die Entwicklung effizienter Hautpflege. (Berardesca 1997) Es existieren drei unterschiedliche elektrische Methoden zur Bestimmung der Stratum corneum Hydratation: die Kapazitätsmessung, die Konduktivitätsmessung sowie die Impedanzmessung. (Berardesca und Borroni 1995) Die Werte für die Stratum corneum Hydratation zeigen eine Abhängigkeit von bestimmten anatomischen Körperarealen. (Berardesca and Borroni 1995; Berardesca 1997) Die Bestimmung der Stratum corneum Hydratation in der hier vorliegenden Studie erfolgte nach dem Prinzip der kapazitiven Messmethode. Bereits seit 1980 sind Geräte mit dem Prinzip der Kapazitätsmessung in unterschiedlichen Ausführungen auf dem Markt und stellen

4. Material und Methoden

etablierte und zuverlässige Geräte zur exakten und reproduzierbaren Bestimmung der Stratum corneum Hydratation dar. Die Ergebnisse der Messungen werden u.a. beeinflusst durch die Beschaffenheit der Hautoberfläche (Oberflächenrauigkeit), Salbenreste sowie der Körperbehaarung. (Berardesca 1997) Die Messung mit dem Corneometer in der hier vorliegenden Studie basiert auf dem Kondensatorprinzip.

Messprinzip

Ein Plattenkondensator dient als Messsonde, der durch eine dünne Folie von der Haut getrennt ist und mit einem konstanten Anpressdruck (1N) auf das zu messende Hautareal gedrückt wird. Dieser erforderliche Druck auf die Hautoberfläche wird mittels gefedertem Kontrollzylinder am Messkopf garantiert und sorgt für reproduzierbare Messergebnisse. Wird die Sonde auf die Haut gedrückt, gelangt das Stratum corneum in den Streubereich des Kondensatorfeldes. Dabei macht man sich die relative Dielektrizitätskonstante von Wasser ($\epsilon = 80,1$ bei 20°C bzw. $\epsilon = 78$ bei 32°C) zu nutze, die sich von den Dielektrizitätskonstanten der meisten anderen Stoffe deutlich unterscheidet (meistens < 7). Man bestimmt im Prinzip die Dielektrizität der Haut, die umso größer ist, je mehr Wasser (Stratum corneum Hydratation) vorhanden ist. Metallische Leiterbahnen aus Gold werden auf dem Sondenkopf durch ein Glasplättchen von der Haut getrennt. (siehe Abb. 7) Dies bewirkt, dass kein Strom durch das Messobjekt fließt. Auf der einen Metallbahn wird eine negative Ladung aufgebaut, also ein Elektronenüberschuss und auf der anderen Bahn eine positive Ladung, demzufolge ein Elektronenmangel. Zwischen den Bahnen baut sich nun ein elektrisches Feld mit wechselseitiger Anziehungskraft auf. Bei einer Messung durchdringt ein elektrisches Streufeld die oberste Hautschicht und die Dielektrizität wird gemessen. Das Corneometer hat eine geringe Messtiefe von ca. $20\text{-}40\mu\text{m}$, wobei nur die obersten Hautschichten erfasst werden. Seine Sensitivität ist bei einer Messung von trockener Haut besonders hoch und es kommt zu einer Abnahme bei feuchter Haut. Die Kapazität des Kondensators wird durch das im Stratum corneum gebundene Wasser beeinflusst. Die trockene Hornschicht fungiert dabei als dielektrisches Medium. Wird sie feucht, so ändern sich ihre dielektrischen Eigenschaften. Die Messung beruht auf unterschiedlichen Dielektrizitätskonstanten von Wasser und anderen Stoffen. Der Messkondensator reagiert auf die in sein Messvolumen eingebrachten Proben, mit unterschiedlichen Kapazitätsänderungen, z.B je nach Wassergehalt. Mit zunehmender

4. Material und Methoden

Hydratation der Epidermis kommt es zu einer proportionalen Veränderung der Kapazität. Zur Messung der Stratum corneum Hydratation in der hier vorliegenden Studie wurde das Corneometer CM 825 (Fa. Courage & Khazaka, Köln) verwendet (Berardesca and Borroni 1995; Berardesca et al. 1998; Hanau et al. 2003)

Dielektrizitätskonstanten (ϵ) von Wasser und Luft:

Wasser: $\epsilon = 8 \cdot 10^1 \text{ Fm}^{-1}$ oder $\text{A}^1 \text{s}^1 \text{V}^{-1} \text{m}^{-1}$

Luft: $\epsilon = 1.00054 \cdot 10^0 \text{ Fm}^{-1}$ oder $\text{A}^1 \text{s}^1 \text{V}^{-1} \text{m}^{-1}$

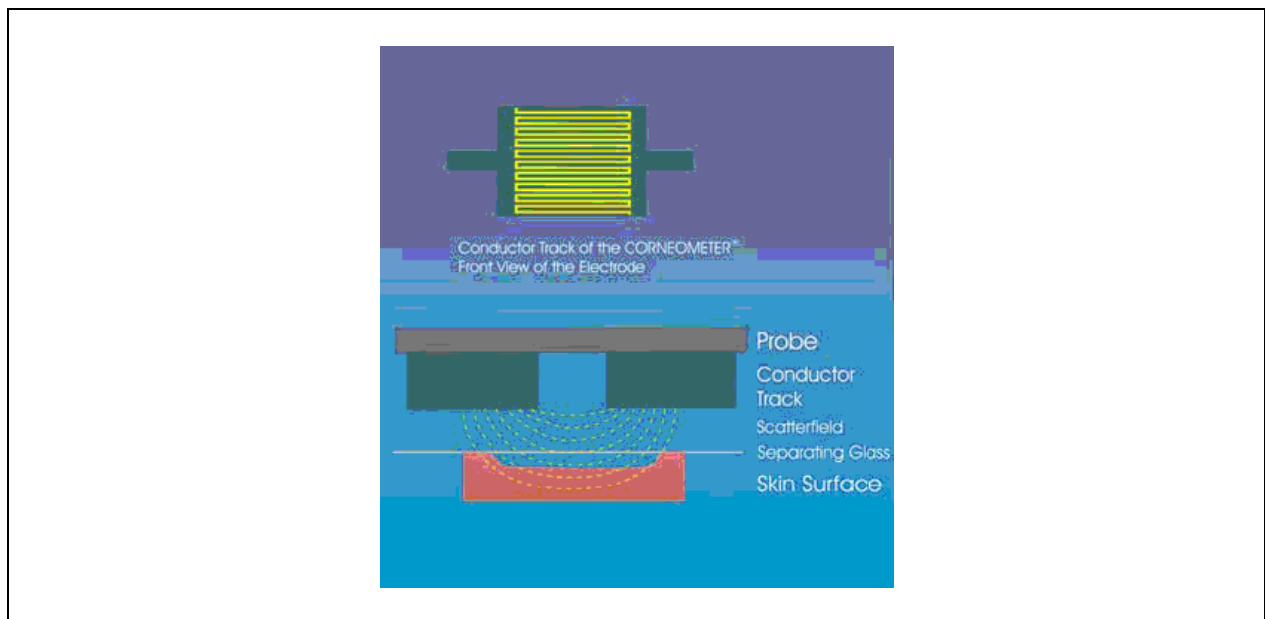


Abb. 7: Messprinzip des Corneometer (Courage&Khazaka, Köln)

Technische Daten (Fa. Courage und Khazaka 2003)

Messprinzip:	kapazitiv
Sonde:	ca. 11 cm lang, ca. 41 g, Messkopf: 49 mm ² , Kabel: ca. 1,35 m
Messzeit:	1 Sek
Messfrequenz:	0,9-1,2 MHz
Messandruck:	ca. 1,1- 1,5 N
Genauigkeit:	± 3 %
Betriebsbedingungen:	T: 10-40 °C r.H.: 30-70 % RH optimale Einsatzbedingungen: 20 °C und 50 % RH

4. Material und Methoden

Lagerbedingungen: T: 0-70 °C; r.H.: 0-80 % RH

Ablauf einer Messung

Das Corneometer ist mit einer Zentraleinheit, dem MPA 5 verbunden, welche an einen Computer angeschlossen und an eine spezielle Software für das Gerät gekoppelt ist. Die Messungen müssen in einem klimatisierten Raum mit einer konstanten Temperatur durchgeführt werden, da die Aktivität der Schweißdrüsen eine Messung stark beeinflussen können (Raumtemperatur 20-22°C, Luftfeuchtigkeit 40-60%). Bevor mit den Messungen begonnen wird, sollte sich der Proband ca. 20 Minuten an die im Untersuchungsraum vorherrschenden konstanten Bedingungen anpassen und sich entspannen. (Berardesca 1997) Durch eine sehr kurze Messzeit von 1 sec. wird vermieden, dass auf der Hautoberfläche Okklusionseffekte entstehen, die eventuell zu einer Verfälschung der Messergebnisse führen. Nach Auswahl des zu messenden Hautareals wird der Sondenkopf senkrecht auf der Haut platziert. Die Messung wird gestartet, indem der Sondenkopf senkrecht, wie in *Abb.8* gezeigt, auf die Haut gedrückt wird.



Abb. 8: Corneometer Messung (modifiz.n. Courage&Khazaka)

Ein konstanter und sanfter Druck des Sondenkopfes auf die Haut mit einer Kraft von 1 N führt zu einem genauen und reproduzierbaren Ergebnis. Durch diesen geringen Druck, garantiert über einen gefederten Kontrollzylinder im Messkopf, kommt es zu keinerlei Beeinflussung der Hautphysiologie. Der Wert wird sofort (innerhalb 1 sec.) in der Software angezeigt und kann gespeichert oder im CRF notiert werden. Bei den

4. Material und Methoden

Einheiten handelt es sich um relative Einheiten (arbitrary units) mit Werten zwischen 0 und 130. Um erneut eine Messung durchzuführen, wird der Sondenkopf kurz von der Haut entfernt, zwischen den jeweiligen Messungen gereinigt, anschließend erneut platziert und auf die Haut gedrückt. Es können durchaus mehrere Messungen hintereinander durchgeführt werden. Es sollte darauf geachtet werden, dass der Sondenkopf nicht unmittelbar mehrfach hintereinander auf dem gleichen Hautareal platziert wird, da dies sonst zu Okklusionseffekten führt. Dadurch kann eine stetige Erhöhung der Messergebnisse hervorgerufen werden, die folglich zu einer Verfälschung der gemessenen Werte führen. Eine nasse Hautoberfläche (durch starkes Schwitzen) sowie eine Kontamination der Hautoberfläche mit Schmutzpartikeln oder Öl können zu falschen Messergebnissen führen. Folglich ist es von entscheidender Bedeutung, dass vor Beginn einer Messung alle möglichen Störfaktoren erkannt und soweit wie möglich reduziert oder beseitigt werden, um aussagekräftige Messergebnisse zu erhalten. (*Berardesca et al. 1998; Hanau et al. 2003*)

4.5.3. Chromameter CR 300

Einleitung

Die CIE (Commission Internationale de l'Eclairage/ Internationale Beleuchtungskommission) führte 1976 einen neuen Farbraum ein: das CIE Lab-Farbsystem. Das $L^*a^*b^*$ -System (auch CIELAB-System genannt) ist das heute gebräuchlichste System zur Farbmessung der Haut. Bestimmt werden dabei die Helligkeit, ausgedrückt durch den Wert von L, die Farbabstufungen auf der Grün-Rot-Achse, ausgedrückt durch den Wert der Farbkoordinate a und die Farbabstufungen auf der Blau-Gelb-Achse, ausgedrückt durch den Wert der Farbkoordinate b. In dieser Studie wurde das $L^*a^*b^*$ Farbsystem verwendet, wobei der L-Wert für die Helligkeit steht (hell-dunkel). Die Werte a (rot-grün) und b (blau-gelb) stehen jeweils für den Farbton und die Farbsättigung. Durch eine irritative Schädigung der Haut kommt es zu einer Farbveränderung (Erhöhung des Rotanteils), die mit Hilfe des Chromameters objektiv, durch genormte Werte erfasst werden kann. Gemessen werden dabei die Hautrötung, die Helligkeit sowie der Abblasseffekt auf der Haut. Als Zeichen eines inflammatorischen Geschehens gibt der Grad der Hautrötung einen Hinweis auf das Ausmaß einer Entzündung. (*Elsner 1994*) Farbmessgeräte dienen zur Klassifizierung

4. Material und Methoden

von Farben, die es ermöglichen, vom Untersucher unabhängige objektivierbare Daten bezüglich des Ausmaßes einer Hautrötung zu gewinnen. Ein Farbton wird sehr genau durch die Qualitäten Helligkeit, Sättigung und Farbe definiert. (*Pierard 1998*)

Messprinzip

Zur Messung der Intensität von Erythem (Rötung) und Pigmentierung wurde das Chromameter CR 300 (Fa. Konica Minolta) verwendet. Dieses Gerät dient zur Messung der Erythemausbildung der Haut. (*siehe Abb. 9*) Es wandelt praktisch alle Farbformen in eine Art Zahlencode um. Die Messung beruht auf der Tristimulusanalyse von Licht, welches nach Beleuchtung der Haut von dieser reflektiert wird. Die Farben werden in einem dreidimensionalen Koordinatensystem mit Schwarz-Weiß-Achse (L^*), Grün-Rot-Achse (a^*) und Gelb-Blau Achse (b^*) dargestellt. Bezogen auf die Erythemausprägung auf der Haut kommt dem a^* -Wert eine besondere Bedeutung zu. Für die Ermittlung und Quantifizierung von Erythemen ist der a^* -Wert am aussagekräftigsten, da er die Stärke einer Rötung angibt. (*Fischer et al. 1998*) Ausgestattet ist das Chromameter mit einer Hochleistungs-Xenon Blitzröhre und 6 empfindlichen Silizium-Fotodioden. Das Chromameter CR-300 ist ein präzises, kompaktes Remissions-Farbmessgerät zur Messung von Körperfarben nach dem Dreibereichs-Verfahren. (*siehe Abb. 9*) Im Messkopf befindet sich die bereits erwähnte Hochleistungs-Xenon-Blitzröhre, die für die gleichmäßige, konstante Ausleuchtung der Messfläche sorgt. (*siehe Abb. 9*) Das im Messkopf integrierte Beleuchtungssystem (Zweistrahl-Verfahren) erkennt kleinste Abweichungen in der Intensität des Xenon-Lichtes, die vom Mikroprozessor in Bruchteilen einer Sekunde automatisch kompensiert werden. Die insgesamt sechs hochempfindlichen Silizium-Fotodioden sind mit Filtern dicht an die Farbempfindlichkeitskurven der CIE (Commission Internationale de l'Eclairage) angepasst. (*Takiwaki und Serup 1994; Fullerton et al. 1996; Pierard 1998*)

4. Material und Methoden

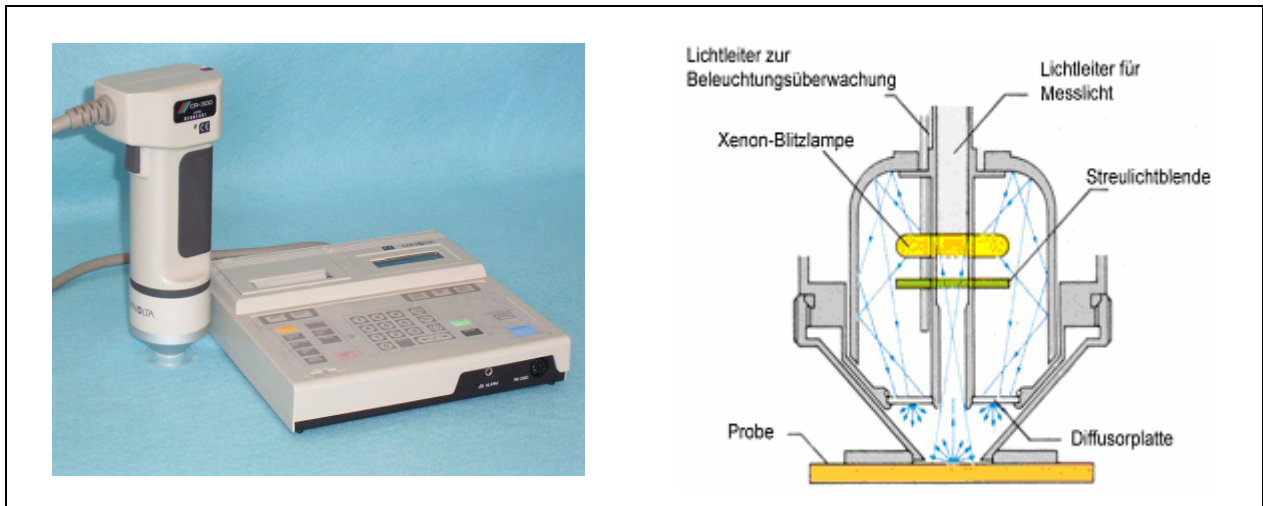


Abb. 9: Chromameter CR 300 der Fa. Minolta (links) sowie dessen schematischer Aufbau (rechts)

Technische Daten (Fa. Minolta 1995)

Typ:

Remmissionsfarbmessgerät nach dem Dreibereichs-Verfahren für Objektivfarben, bestehend aus Messkopf CR-300 und Kontrolleinheit DP-301

Messköpfe

Messempfänger:

6 Silizium-Fotodioden (Zweistrahilverfahren)
Gefiltert für die Primär-Farbempfindlichkeitswerte von grünem, rotem und blauem Licht

Spektrale Empfindlichkeit:

Dicht angenähert an 2°-Normalbeobachter-Empfindlichkeitskurven der CIE

Lichtquelle:

Xenon-Blitzröhre (PXA)

Messgeometrie:

diffuse Beleuchtung; Betrachtung unter 0°(d/0 Methode) mit Glanzeinschluss

Durchmesser Messfeld:

8mm

Kurzzeit-Reproduzierbarkeit: **Farbwerte:** (xy) +/- 0.0002;

Farbabweichung: Standardabweichung innerhalb

4. Material und Methoden

	von 0.07 (Prüfverfahren: 30 Messungen in 10 Sekunden Intervallen bezogen auf Standard-Weiß-Reflektor)
Temperatur-Drift:	kleiner als 0,05/°C (bezogen auf Standard-Weiß-Reflektor)
Temperatur-Bereiche:	Arbeitsbereich: 0 bis +40 °C Lagerung: -20 bis + 40 °C
Luftfeuchte:	Geringer als 85% relative Luftfeuchte bei 35 °C, ohne Kondensation
Abmessungen:	201x 91x 60mm
Gewicht:	670 g

Ablauf einer Messung

Das Chromameter ist ein eigenständiges Gerät, ohne Verbindung zu einem Computer oder einer Software. Der Messkopf wird senkrecht mit einem leichten Druck auf dem zu messenden Hautareal platziert. Die Messung beginnt durch Drücken des Startknopfes am Sondengriff. Das Gerät druckt die gemessenen Werte für L^* , a^* und b^* sofort aus.

Interpretation von Chromameter-Messdaten

Im $L^*a^*b^*$ -Farbraum sind alle für den Menschen sichtbaren Farben dargestellt. Er enthält alle möglichen geräteunabhängigen Farbspektren. Somit erlaubt er die verlustfreie Konvertierung von Farbinformationen aus einem Farbsystem in ein anderes. Das $L^*a^*b^*$ -Farbsystem wird als Referenzfarbsystem, über die alle Umrechnungen getätigt werden für die verschiedenen grafischen Anwendungsbereiche verwendet. Es ist eine absolute Farbkennzeichnung möglich. Aus diesem Grund wird dieses Format als Austauschformat zwischen den Geräten eingesetzt. Die gesättigten Farben (Spektral- und Purpurfarben) liegen auf der Äquatoriallinie dieses Modells. Senkrecht in der Mitte steht die Unbunt- oder Grauachse. (siehe Abb. 10) Durch die drei senkrechten aufeinander stehenden Achsen beschreibt das CIE Lab-Farbsystem die folgenden Eigenschaften einer Farbe:

L^* -Achse: steht für die Helligkeit, d.h. je höher die Werte, umso heller der Farbton. Je niedriger die Werte um so dunkler der Farbton.

4. Material und Methoden

a*-Achse: steht für die Sättigung/Farbton, wobei sich negative Werte auf den grünen Farbbereich beziehen und positive Werte auf den roten Bereich.

Je höher die Werte, desto größer ist der Rotanteil in dem gemessenen Farbton. Je niedriger die Werte, desto größer ist der Grünanteil in dem gemessenen Farbton.

b*-Achse: steht ebenso für die Sättigung/Farbton, wobei sich hier negative Werte auf den blauen und positive Werte auf den gelben Farbbereich beziehen. Je höher die Werte, desto mehr Gelbanteil ist in dem gemessenen Farbton. Je geringer die Werte, desto mehr Blauanteil ist in dem gemessenen Farbton. (www.sares.at/, 4.11.2008)

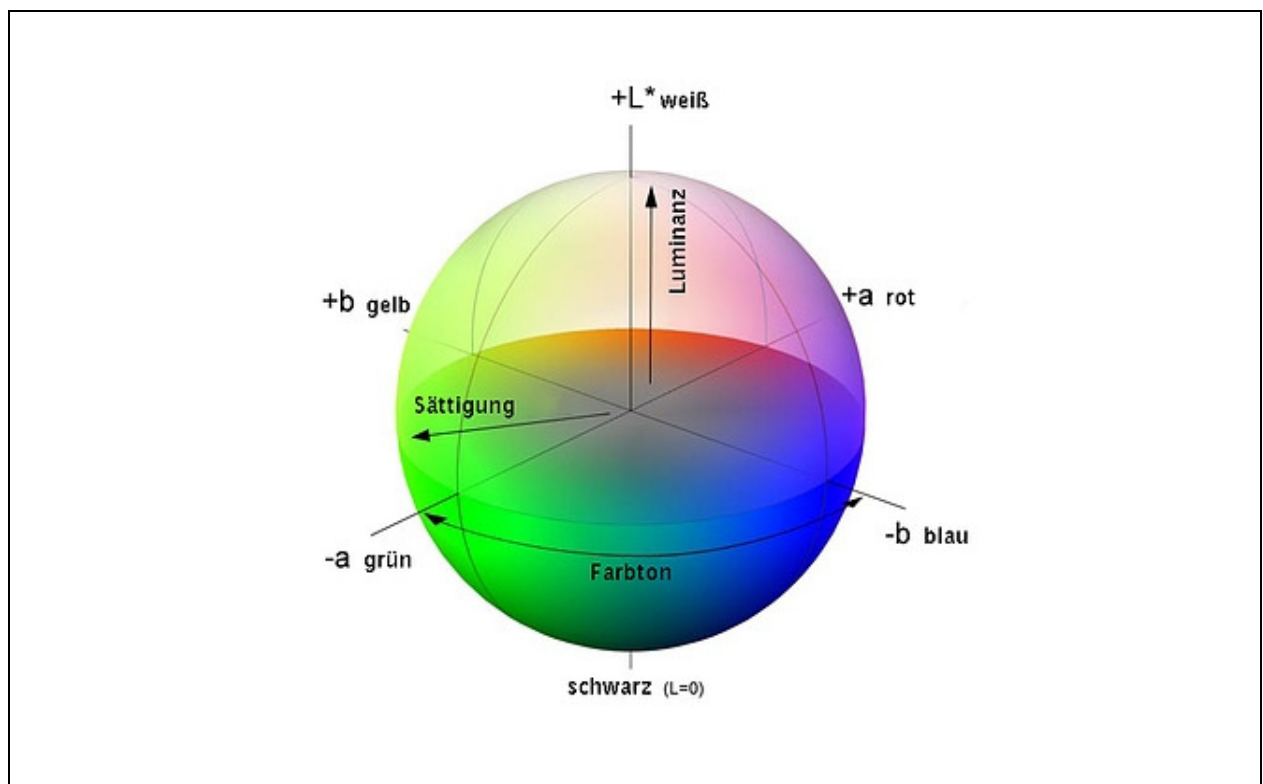


Abb. 10: Darstellung des CIE Lab-Farbsystems (www.sares.at/, 4.11.2008)

4.5.4. pH-Meter 900

Einleitung

Die gemessenen pH-Werte der gesunden Hautoberfläche liegen in einem Bereich zwischen 4,5 und 5,5. Der pH-Wert folgt einem deutlichen Gradienten entlang des Stratum corneums, von dem vermutet wird, dass er eine wichtige Rolle bei der Kontrolle enzymatischer Aktivität spielt sowie einen Einfluss auf die Zellerneuerung und den zellulären Metabolismus hat. (Parra und Paye 2003) Das Ziel einer Studie von Ohman

4. Material und Methoden

und Vahlquist im Jahr 1994 war es den Gradienten zu spezifizieren. Zunächst wurde der pH-Wert auf dem volaren Unterarm mit Hilfe einer flachen Glaselektrode bei Männern und Frauen bestimmt (Frau:5,3/Mann:4,5). Im Anschluss erfolgte ein sequentielles Tape Stripping Verfahren, welches schrittweise die einzelnen Zellschichten des Stratum corneums entfernte. Nach 100 bis 120 Tape Strippings war das Stratum corneum vollständig entfernt. Die im Anschluss durchgeführten Messungen der pH-Werte bei beiden Geschlechtern konnten einen Anstieg der pH-Werte verzeichnen. (Frau:6,8/Mann:6,9) Wenn man die Anzahl der Tape Strippings sowie die gemessenen pH-Werte in ein Diagramm überträgt, zeigt dies eine sigmoide Kurve mit einem Wendepunkt nach ca. 60 Strippings, was histologisch dem unteren Drittel des Stratum corneum entspricht. (*Ohman und Vahlquist 1994*)

Messprinzip

In der hier vorliegenden Studie erfolgten die Messungen des pH-Wertes mit dem Skin-pH-Meter PH 900 (*Fa. Courage & Khazaka, Köln*). Mit dieser Messmethode bestimmt man den Säure-Basenwert einer wässrigen Lösung, der durch die Konzentration von Wasserstoffionen definiert wird. Der gemessene pH-Wert repräsentiert dabei den negativ dekadischen Logarithmus der Konzentration freier Wasserstoffionen auf der Hautoberfläche. Ist der pH-Wert kleiner als 7, ergeben sich saure, ist er größer als 7, basische Lösungen. Der durchschnittliche Hautoberflächen-pH Wert liegt beim Menschen in einem sauren Bereich mit Werten zwischen 4,5 und 5,3. (*Parra and Paye 2003*) Die Messung erfolgt potentiometrisch mit einer flachen Elektrode, die leicht auf die Haut aufgesetzt wird. Die Messungen des pH-Wertes in dieser Studie wurden mit einer Glaselektrode durchgeführt, an der sich während den Messungen ein reproduzierbares Potential ausbildete, das von der Messlösung nicht beeinflusst wurde. Die Glaselektrode ist mit einem Innenpuffer gefüllt, der wiederum von der Messlösung durch eine spezielle Glasmembran getrennt ist und führt über eine innere Ableitung das Potential der inneren Seite der Glasmembran ab. Eine Bezugselektrode dient zur Ableitung des Potentials der äußeren Seite der Glasmembran, die mit der Messlösung in Kontakt steht. Die Bezugselektrode ist mit einem Elektrolyt gefüllt und mit einem Diaphragma ausgestattet, welches den Transport der Ionen zwischen der Messlösung und dem Innenpuffer ermöglicht. Es entsteht eine Potentialdifferenz zwischen beiden

4. Material und Methoden

Elektroden, wenn man sie mit einem Voltmeter verbindet, die nur von dem pH-Wert der Messlösung abhängt. (Parra und Paye 2003)

Technische Daten (Fa. Courage und Khazaka 2005)

Länge der Sonde:	22,8 cm
Messfläche:	78,5 mm ² ≈ 10 mm, flach
Gewicht:	ca. 130 g
Kabellänge:	1,3 m
Messbereich:	pH 0 bis pH 12
Messauflösung:	0,01 pH
Beginn der Messung:	über Drucktaster im Sondengriff
Messgenauigkeit:	± pH 0,1
Messzeit:	1 Sek.
Optimale Betriebsbedingungen:	T: 10 – 40° C r.H.: 30-70 %
Lagerbedingungen:	T: 0 –70° C r.H.: < 80%

Ablauf einer Messung

Das pH-Meter ist mit einer Zentraleinheit verbunden, dem MPA5, welches wiederum an einen Computer angeschlossen und an eine spezielle Software für das Gerät gekoppelt ist. Vor jeder Messung sollte der Sondenkopf kurz in destilliertes Wasser getaucht werden, um eine Kontamination der Sonde und dadurch eine Verfälschung der Messergebnisse zu vermeiden. Danach wird der Sondenkopf senkrecht, wie in *Abb. 11* gezeigt, auf dem zu messenden Hautareal platziert und die Messung durch Drücken des seitlich am Sondengriff befindlichen Startknopfes begonnen. Sofort nach Betätigen dieses Knopfes wird der gemessene Wert elektronisch angezeigt. Das Ergebnis kann abgespeichert oder im CRF notiert werden.

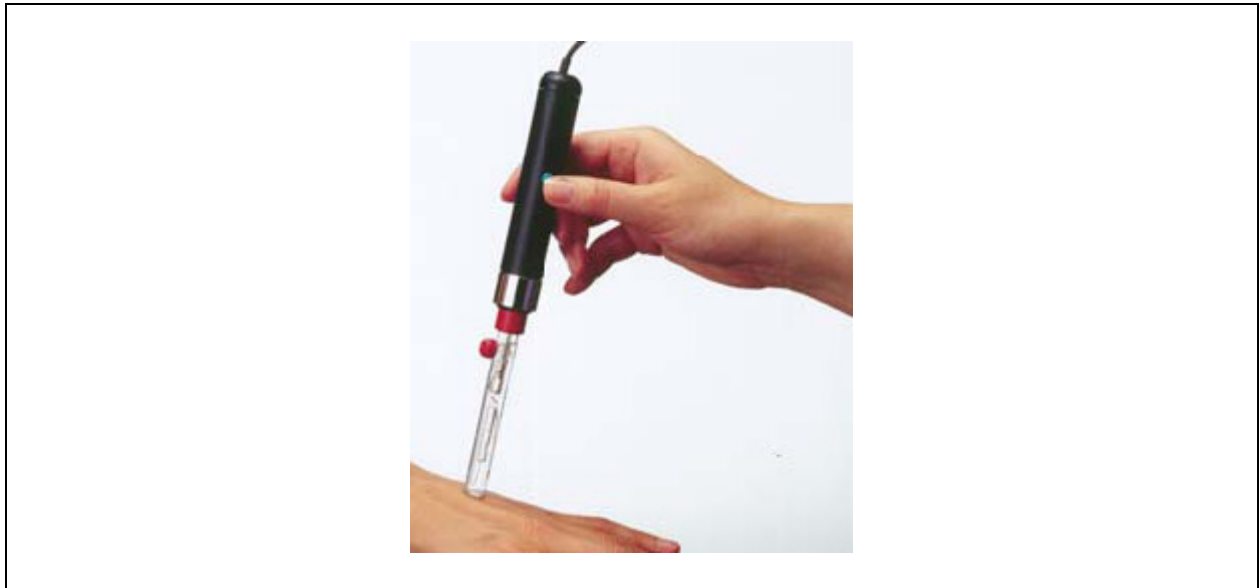


Abb. 11: Messung mit dem pH-Meter (modifiz. n. Courage&Khazaka, Köln)

4.6. Erlanger Atopiescore

Am 1. Tag wurde nach dem Einschluss in die Studie der Probanden und ihrer Mütter der Erlanger Atopiescore erhoben. (*siehe Anhang C6*) Dies ist ein Fragebogen, der eine mögliche atopische Diathese des Probanden sowie seiner Mutter erfasst. (*Diepgen et al. 1996*) Inhaltlich erfolgt zunächst eine atopische Familienanamnese (bezogen auf Verwandte ersten Grades). Dabei wird nach dem Auftreten von Ekzemen, Rhinitis und Asthma bei Verwandten ersten Grades gefragt. Daraus folgt eine atopische Eigenanamnese mit Fragen nach Beugenekzemen, Rhinitis/Konjunktivitis, allergischem Asthma, Milchschorf in der Kindheit, Juckreiz beim Schwitzen sowie Textilunverträglichkeit/Metallunverträglichkeit. Im Anschluss wurde nach dem Vorhandensein von atopischen Hautveränderungen (Minimalformen) wie bspw. Xerosis, Ohrragaden, Dyshidrose, Brustwarzenekzem, Perlèche und Pulpitis sicca gefragt. Bei der körperlichen Untersuchung der Mutter wurde das Vorhandensein von atopischen Stigmata überprüft. Hierzu zuzählen sind, eine palmare Hyperlinearität, das sog. Hertoghe-Zeichen (Ausfall der seitlichen Partien der Augenbrauen), ein weißer Dermographismus sowie ein „Dirty Neck“ (trockene Haut am Hals). Für die erfragten bzw. untersuchten Parameter werden bei Merkmalsausprägung festgelegte Punktwerte zwischen 1 und 3 vergeben. Ist das Merkmal nicht vorhanden vergibt man 0 Punkte. Die dabei abschließend errechnete Gesamtpunktzahl reicht in einer Skala von 0 bis über 20 Punkte. Die Interpretation der Gesamtpunktzahl folgt einem validierten Schema:

4. Material und Methoden

0-3 Punkte : keine atopische Hautdiathese

4-9 Punkte : atopische Hautdiathese unklar

10-13 Punkte: atopische Hautdiathese wahrscheinlich

>14 Punkte : atopische Hautdiathese (*Diepgen et al. 1996*)

Probanden, die in die Studie eingeschlossen wurden, mussten einen Atopiescore von weniger als 10 Punkten erreichen. Bei den Neugeborenen wurde die Haut beurteilt und eventuell typische atopische Hautveränderungen dokumentiert und entsprechend des Atopiescores bewertet.

4.7. Klinische Beurteilung mittels Irritationsscore

Der klinische Irritationsscore, adaptiert nach Frosch und Kligman, ist ein visueller Score zur Bewertung irritativer Hautveränderungen. (*siehe Anhang C6*)

Beurteilt werden die Ausprägung von Erythem, Schuppung und Fissuren der Haut. Dabei werden die einzelnen Parameter vom Untersucher betrachtet, individuell interpretiert und nach folgendem Punktesystem bewertet: (*adapt.n. Frosch und Kligman 1979*)

Erythem

- 0 keine sichtbare Hautveränderung
- 0,5 sehr geringe Rötung, kaum wahrnehmbar
- 1 leichte Rötung, fleckförmig oder diffus
- 2 mäßige, gleichmäßige Rötung
- 3 starke Rötung
- 4 feurig rot mit Ödem

Schuppung

- 0 keine sichtbare Hautveränderung
- 0,5 sehr geringe Schuppung, kaum wahrnehmbar
- 1 leicht
- 2 mäßig
- 3 stark mit großen Schuppen

4. Material und Methoden

Fissuren

- 0 keine sichtbare Hautveränderung
- 0,5 sehr wenige Fissuren, kaum sichtbar
- 1 feine Fissuren
- 2 einzelne oder zahlreiche breitere Fissuren
- 3 weite Fissuren mit Hämorrhagien oder Exsudation

Der jeweilige Punktwert wird aus der Summe der einzelnen Parameter errechnet (kumulativer Irritationsscore). Bei diesen drei Parametern wurde der Grad 0,5 mit eingeführt, um vor allem initiale, minimale Hautveränderungen differenziert abbilden zu können. (*Frosch und Kligman 1979; Tupker et al. 1997; Fluhr et al. 1999*)

4.8. Studiendurchführung

Die Studie wurde an 25 hautgesunden Neugeborenen im Alter zwischen 0 und 7 Tagen durchgeführt. Zunächst wurden 26 Probanden in die Studie eingeschlossen. Im weiteren Verlauf baten die Eltern eines Probanden aus persönlichen Gründen die Teilnahme an der Studie abbrechen zu dürfen. Von den 25 Probanden waren 11 männlichen und 14 weiblichen Geschlechts. Initial wurden Ein- und Ausschlusskriterien erfragt und geprüft. Erfüllte das Neugeborene alle genannten Einschlusskriterien und traf kein Ausschlusskriterium zu, konnte es in die Studie eingeschlossen werden. Die Eltern der Probanden erklärten ihre Einwilligung schriftlich, auf einer vorgefertigten Einwilligungserklärung (*siehe Anhang C2*) zur Teilnahme ihres Kindes an der Untersuchung, nach ausführlicher Aufklärung (*siehe Anhang C1*) sowohl in schriftlicher als auch in mündlicher Form. Zu Studienbeginn wurden zunächst die soziographischen Daten der Probanden erhoben (Geschlecht, Geburtstermin und das Alter in Tagen), die Probandennummer vom Untersucher festgelegt, Test- und Kontrollarm entsprechend einer Randomisierungsliste (*siehe Anhang C5*). Weiterhin wurde bei Mutter und Kind der Erlanger Atopiescore erhoben, der Irritationsscore für beide Unterarm-Innenseiten durchgeführt und im CRF (Case Report Form) (*siehe Anhang C6*) dokumentiert. Im Anschluss erfolgte die Durchführung der hautphysiologischen Messungen an beiden Unterarmen in folgender Reihenfolge:

1. Tewametrie
2. Corneometrie

4. Material und Methoden

3. Chromametrie

4. pH-Metrie

5. Multiphotonen- in vivo- Mikroskop

Durchführung der hautphysiologischen Messungen

Bevor mit den hautphysiologischen Messungen begonnen wurde, mussten sich die Probanden bei jedem der vereinbarten Untersuchungstermine 15 Minuten vor den Messungen in einem Raum an standardisierte Bedingungen (Raumtemperatur $22 \pm 1^\circ\text{C}$, relative Luftfeuchtigkeit $24 \pm 6\%$) akklimatisieren. Alle im Anschluss durchgeführten Messungen wurden im klimatisierten Raum (ebenfalls $22^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$, $24\% \pm 6\%$ Luftfeuchtigkeit) durch jeweils denselben Untersucher durchgeführt. Vor Beginn der hautphysiologischen Messungen wurde die Raumtemperatur und die im Raum herrschende Luftfeuchtigkeit mit Hilfe der Temperatur- und Feuchtigkeitssensoren in der Sonde des Tewameter TM 300 bestimmt und im CRF vermerkt. Anschließend erfolgte die Durchführung der hautphysiologischen Messungen. Bestimmt wurden jeweils auf der Unterarm Innenseite des Testarms sowie auf der Unterarm Innenseite des Kontrollarms die Werte für den transepidermalen Wasserverlust, die Stratum corneum Hydratation, den pH-Wert auf der Haut sowie die Hautrötung und Helligkeit mittels der oben beschriebenen Verfahren. Es wurden mit jedem der Geräte, außer mit dem Tewameter TM 300 jeweils drei aufeinander folgende Messungen durchgeführt. Aus den gemessenen Werten wurde der Mittelwert errechnet. Bei der Bestimmung des TEWL-Wertes erfolgten zwei aufeinander folgende Messungen. Die gemessenen Werte wurden im CRF dokumentiert und alle besonderen Ereignisse schriftlich im CRF festgehalten. Entsprechend Randomisierungsliste wurde für die Probanden Kontroll- und Testareal festgelegt sowie das entsprechende Produkt zugewiesen. Über einen Zeitraum von vier Wochen wurde zweimal täglich das jeweilige Produkt auf dem Unterarm angewendet (immer nur auf einem Unterarm, der andere blieb unbehandelt und diente als Kontrolle). Nach Beendigung der ersten Messungen (Baseline) wurde den Eltern ein Dokumentationsbogen ausgehändigt (*siehe Anhang C7*) auf dem sie täglich notieren sollten, ob sie zweimal am Tag das festgelegte Testareal eingecremt hatten, besondere Ereignisse wie bspw. Nebenwirkungen auftraten und ob das Neugeborene gebadet wurde. Bezüglich des Badens wurde darum gebeten das Neugeborene entweder nur in klarem Wasser, ohne jegliche Zusätze zu baden oder

4. Material und Methoden

wenn sie einen Zusatz benutzen wollten, einen speziellen von Sebapharma (Baby sebamed Pflegebad pH-Wert 5,5) zu verwenden, der ihnen nach Ende der ersten Untersuchung zur Verfügung stand. Am Ende der Visite erhielten die Eltern das jeweilige Produkt und es wurde ein neuer Termin nach Ablauf von zwei Wochen vereinbart. Nach Ablauf von zwei und vier Wochen erfolgten zu den vereinbarten Untersuchungsterminen wie oben beschrieben die Beurteilung der Messfelder mittels klinischem Irritationsscore, eine klinische Untersuchung der Probanden sowie die Durchführung der hautphysiologischen Messungen nach oben genanntem Schema.

Die Tab. 2 zeigt einen Überblick des Studienablaufes.

Tab. 2: Darstellung Studienablauf

Prozedur	Baseline	nach 2 Wochen	nach 4 Wochen
Aufklärung, Einwilligung	X		
Ein- und Ausschlusskriterien	X		
Atopiescore	X		
Aushändigung des Produktes	X		
Dokumentation unerwünschter Ereignisse	X	X	X
Klinische Untersuchung	X	X	X
Irritationsscore	X	X	X
Tewametrie	X	X	X
Corneometrie	X	X	X
Chromametrie	X	X	X
pH-Metrie	X	X	X

4.9. Multiphotonen-In vivo-Mikroskop Firma DermalInspect

Einleitung

Zusätzlich zu den bereits beschriebenen Messgeräten wurden in dieser Studie Messungen mit dem Multiphotonen-In vivo-Mikroskop der Firma DermalInspect (JenLab, Jena, Deutschland) durchgeführt. Der Multiphotonen-Laser-Tomograph ist ein

4. Material und Methoden

bildgebendes System zur Fluoreszenzdiagnostik der Haut. Der Ablauf einer Messung mit diesem Gerät ist sehr komplex und zeitaufwendig. Fast alle Eltern der Probanden fühlten sich dieser Belastung nicht gewachsen und lehnten die Durchführung der Messungen ab. Lediglich ein Elternpaar erklärte sich dazu bereit an ihrem Neugeborenen Messungen mit dem Multiphotonen-Laser-Tomograph durchführen zu lassen. Ziel der Untersuchungen war es, Messungen über die dermoepidermale Junktionszone hinaus durchzuführen, um den Fasergehalt von Elastin und Kollagen in der Dermis darzustellen und mengenmäßig zu quantifizieren. Die Ergebnisse bzw. Bilder, die sich im Verlauf der Messungen bei diesem Probanden zeigten, waren so eindrucksvoll, dass in dieser Arbeit ein Einblick in ein völlig anderes, während dieser Studie neu entstandenes Forschungsthema gegeben werden soll und in naher Zukunft als Grundlage für Folgestudien dienen könnte.

Messprinzip

Der Multiphotonen-Laser-Tomograph arbeitet mit Laserstrahlen und gehört laut den aktuellen europäischen Sicherheitsrichtlinien zur Laserschutzklasse 1 M. (*König und Riemann 2003*) Das System ermöglicht die Anregung endogener Fluorophore durch intensive Femtosekundenpulse hoher Folgefrequenz im nahen infraroten Spektralbereich sowie durch nicht lineare Mehrphotonenprozesse. Mittels hochempfindlicher Detektoren wird das Autofluoreszenzlicht erfasst und vom Gerät digital verarbeitet und ausgewertet. Bis zu einer Gewebetiefe von 200µm ist es möglich Schnittbilder mit subzellulärer räumlicher Auflösung und hohem Kontrast darzustellen. Spektrale und zeitaufgelöste Analysen des Fluoreszenzlichtes gehören zu den weiteren Funktionen des Systems. Der Aufbau des Gerätes ermöglicht es, Messungen sowohl in vivo an Patienten sowie Untersuchungen ex vivo an Gewebeproben durchzuführen. (*Fa. JenLab, Deutschland*)

Das Dermalnspect besteht aus drei Teilsystemen:

- dem Laser: durchstimmbarer und gepulster Titan Saphir-Laser mit Lasersteuergerät und Chiller im Wellenlängenbereich von 750-850 nm
- der Scanner-Detektor-Einheit und dem Steuermodul (*siehe Abb. 12*) (*König und Riemann 2003; Koehler et al. 2006; König et al. 2006; Koehler et al. 2008*)

4. Material und Methoden

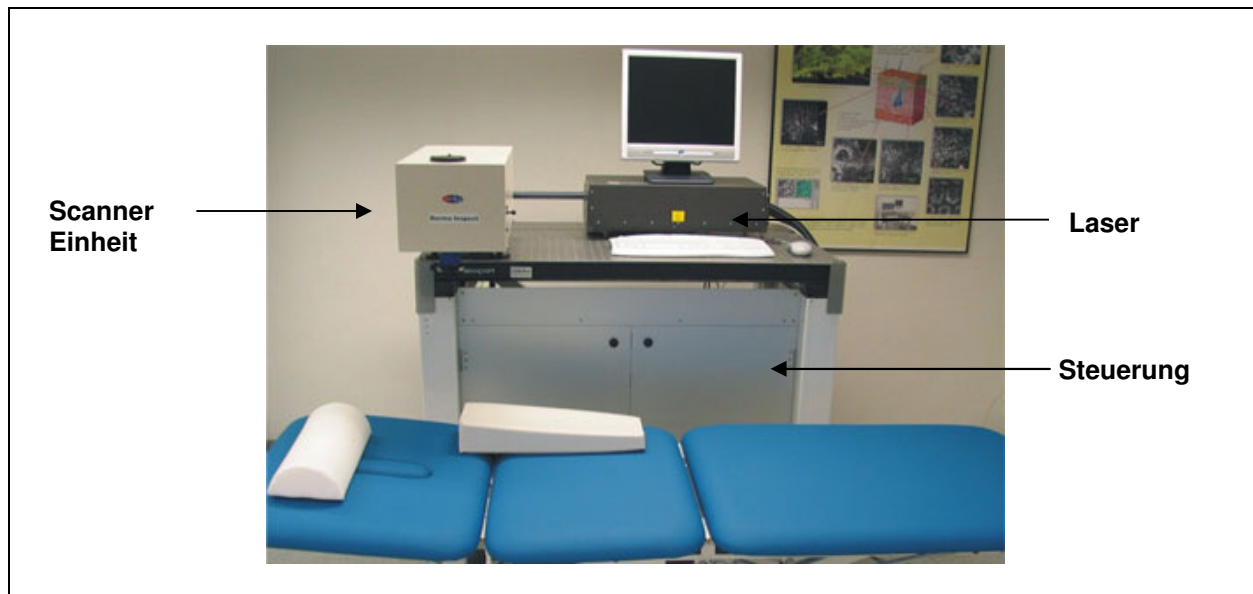


Abb. 12: Multiphotonen-Laser-Tomograph (modif. n. www.jenlab.de, 08.11.2008)

Die Abbildung 13 zeigt den Strahlengang des Multiphotonenlasers.

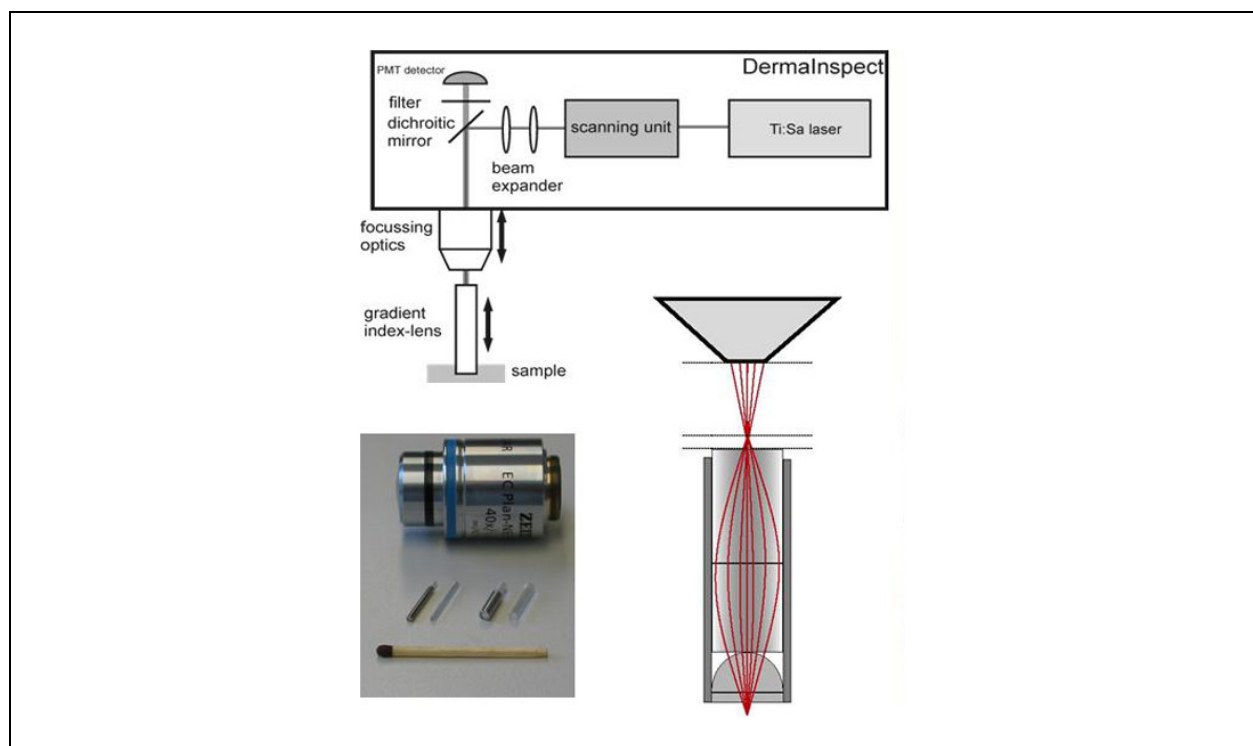


Abb.13: Strahlenverlauf Multiphotonen-Laser-Tomograph (König 2008)

4. Material und Methoden

Ablauf einer Messung

Mit dem Multiphotonen-Laser Tomographen wurden Messungen zu allen drei Untersuchungsterminen auf dem Kontroll- und Testareal (Studienbeginn/Baseline, zwei Wochen, vier Wochen) durchgeführt. Nach ausführlicher Aufklärung (*siehe Anhang C3*) der Eltern sowohl in mündlicher als auch in schriftlicher Form und deren schriftlicher Einwilligung (*siehe Anhang C4*) wurde mit den Messungen begonnen. Zunächst wurden alle hautphysiologischen Messungen durchgeführt, das Neugeborene gestillt und zuletzt erfolgte die Untersuchung beider Untersuchungsareale (Kontroll- und Testareal) mit dem Multiphotonen-in vivo-Mikroskop. Die Mutter des Neugeborenen wurde auf einer elektrisch verstellbaren Untersuchungsliege bequem auf dem Rücken liegend platziert und der Säugling daneben in ihren Arm gelegt. Ein magnetisches Koppelstück mit einem Einweg-Glasfenster wurde über ein doppelseitiges Klebefeld auf dem Untersuchungsareal befestigt. Zusätzlich wurde zwischen Haut und Glasfenster ein Tropfen Wasser und zwischen Glasfenster und Objektiv ein Tropfen Immersionsöl aufgetragen, um die Brechungsindizes anzugleichen. Im Anschluss wurde der Proband zusammen mit der Mutter an das Gerät gefahren. Nach dem Einrasten des magnetischen Koppelstücks am Objektiv konnte mit den Messungen begonnen werden. (*siehe Abb. 14*) Die Messungen wurden in einem abgedunkelten Raum durchgeführt, um eine Beeinflussung der Messungen infolge fremder Lichteinflüsse zu minimieren.

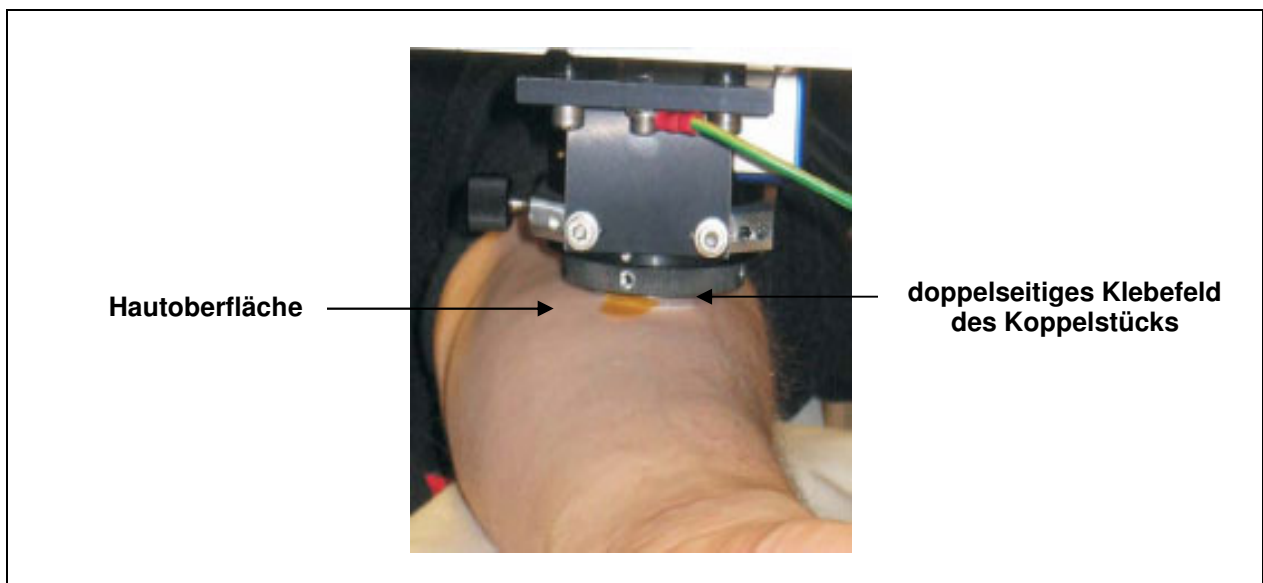


Abb. 14: in Objektiv eingerastetes Koppelstück (modifiz. n. www.jenlab.de, 8.11.2008)

4. Material und Methoden

Ausgangspunkt der Messungen war die Hautoberfläche. Anschließend wurden in vertikalen 10µm Schritten Schichtaufnahmen der Epidermis bis zum dermoepidermalen Übergang angefertigt und digital gespeichert. Die Bildaufnahmezeiten wurden dabei so gewählt, dass eine optimale Bildqualität erzielt werden konnte. Beide Faseranteile der Dermis sowohl das Elastin als auch das Kollagen können bei einer eingestellten Wellenlänge von 800nm visualisiert werden. Die verwendeten Edelstahl-Koppelstücke wurden nach jeder Untersuchung von dem Einweg-Glasfenster getrennt und desinfiziert.

Interpretation der Multiphotonen-Messdaten

Die Multiphotonen-Laser-Tomographie ist eine neue Methode zur non-invasiven Beurteilung zellulärer und molekularer Strukturen der Haut. Veränderungen des dermalen Kollagen- und Elastingehaltes im Laufe des Lebens sind charakteristisch für den Prozess der Hautalterung. Die Abnahme des dermalen Kollageninhaltes bestimmt dabei das Ausmaß der Hautalterung. Das Kollagen vom Typ I umfasst bei Erwachsenen mengenmäßig 70-90% der dermalen extrazellulären Matrix. Während das dermale Kollagen bei Erwachsenen zu 80– 90% aus Typ-I-Kollagen besteht, enthält die neonatale Dermis noch zu 50–60% das »fetale« Kollagen III. Dieses wird jedoch im Verlauf der ersten Lebenswochen rasch durch Kollagen I ersetzt. Der Elastingehalt der Neugeborenenhaut ist im Verhältnis zur Erwachsenenhaut hingegen vermindert. Pro Jahr kommt es bei zu einem Abfall des dermalen Kollageninhalts um ca. 1%. (*Höger 2005*) In einer Studie von Köhler et al. wurde die in vivo Laser Tomographie verwendet, um den Prozess der Hautalterung bewerten zu können. (*Koehler et al. 2008*) Bestimmte Strukturen in unserer Haut neigen zur Autofluoreszenz und können dadurch visualisiert werden. Zu diesen endogenen Fluorophoren gehören u.a. Komponenten des Kollagens und Elastins, was im Rahmen der Neugeborenenstudie von Interesse war. (*König und Riemann 2003*) Neben der Autofluoreszenz wurde im Rahmen der Neugeborenenstudie ein weiterer Effekt der Haut ausgenutzt. Hierbei handelte es sich um die Fähigkeit der Frequenzverdopplung (SHG) von optisch nicht-linearen Medien wie dem dermalen Kollagen. Wird Kollagen mit einem Laser hoher Intensität bestrahlt, so kommt es zum Prozess der Frequenzverdopplung. Da ein Zusammenhang mit der Lichtgeschwindigkeit besteht, führt dies wiederum zu einer Halbierung der Wellenlänge, was bei sichtbarem Licht, als Änderung der Farbe bemerkt wird. Die Fähigkeit zur

4. Material und Methoden

Frequenzverdopplung ist in der Haut nur dem Kollagen möglich. In der Neugeborenenstudie wurden zum Einen die Autofluoreszenz der Elastinfasern und zum Anderen die SHG der Kollagenfasern quantifiziert, um den Fasergehalt der Haut zu bestimmen. Zur Auswertung der Daten wurde in den Studien von Lin und Köhler der sogenannte SAAID-Index beschrieben, mit dessen Hilfe Aussagen über den Prozess der Hautalterung getroffen werden können. (*Koehler et al. 2006*) Dieser Index wird wie folgt ermittelt: $SAAID = SHG-AF / (SHG + AF)$. Im Rahmen Neugeborenenstudie wurde ebenfalls der SAAID-Index bestimmt, wodurch Aussagen über Veränderungen des Faseranteils der Dermis im Studienverlauf getroffen werden können. (*Lin et al. 2005; Koehler et al. 2006*)

4.10. Statistische Analyse

Alle erhobenen Daten wurden aus den CRF's der Probanden in Excel-Tabellen übertragen. (*siehe Anhang Tab. A1-A7*) Die statistische Auswertung wurde mit Excel und dem Statistikprogramm Prism 3.0 (GraphPad, San Diego, USA) durchgeführt. Die Graphiken wurden ebenfalls mit Prism 3.0 erarbeitet. Die Tabellen wurden in Excel erstellt. Die Verteilung der Daten wurden auf Normalität mittels Kolmogorow-Smirnow-Test geprüft. Für einen Vergleich von mehr als 3 Gruppen über die Zeit oder über die Behandlungsfelder wurde eine Varianzanalyse (einfacher ANOVA; F- Test) für unverbundene Stichproben zwischen den verschiedenen Gruppen und für verbundene Stichproben über die Zeit innerhalb einer Behandlungsgruppe berechnet. Im Anschluss wurde eine post-hoc Analyse mit einem paarweisen Gruppenvergleich mittels alpha-adjustiertem Bonferroni-Test durchgeführt.

5. Ergebnisse

Für die Auswertung der Ergebnisse wurde die Studie, nachdem alle Untersuchungen beendet waren, entblindet (Studienzeitraum: 07.08.2006-19.04.2007). Das Produkt A mit einen pH-Wert von 6,3 stammte von der Firma Johnson&Johnson. Das Produkt B des Herstellers Sebapharma wies einen pH-Wert von 5,5 auf.

5.1. Soziographische Daten

In *Tab. 3* sind die erhobenen soziographischen Daten zusammengefasst. Dargestellt sind die Anzahl der Probanden, das mittlere Alter in Tagen bei Einschluss, das Geschlecht sowie die durchschnittliche Raumtemperatur in °C und die durchschnittliche Luftfeuchtigkeit in % bei den hautphysiologischen Messungen, bezogen auf Produkt A sowie Produkt B und jeweils anteilig auf die Gesamtanzahl der Probanden. In die Studie wurden insgesamt 26 Probanden eingeschlossen. Das mittlere Alter der 26 Probanden lag bei 4,7 Tagen. Bezogen auf Produkt A lag es bei 4,9 Tagen und für Produkt B bei 4,5 Tagen. Insgesamt waren 11 der in die Studie eingeschlossenen Probanden männlichen und 15 weiblichen Geschlechts. Davon erhielten 5 männliche und 8 weibliche Probanden Produkt A, wobei Produkt B 6 männliche und 7 weibliche Probanden bekamen. Hatte ein Proband die Studie beendet, wurde der Mittelwert der vorherrschenden Raumtemperatur zu den drei Untersuchungszeitpunkten errechnet. Von diesen ermittelten Werten wurde nun nochmals für alle Probanden sowie separat für Produkt A und B die durchschnittliche Raumtemperatur sowie Luftfeuchtigkeit errechnet. Die durchschnittliche Raumtemperatur lag zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten bei 23 °C und die Luftfeuchtigkeit bei 37,8 %. Im Studienverlauf brachen die Eltern eines Probanden die Teilnahme an der Studie aus persönlichen Gründen ab (n= 25).

Tab. 3: Übersicht soziographische Daten, Raumtemperatur in °C und Luftfeuchtigkeit in %

	Produkt A	Produkt B	Gesamt
n	13	13	26
Mittleres Alter(Tage) bei Einschluss	4,9	4,5	4,7
Geschlecht (m:w)	5:8	6:7	11:15
Raumtemperatur (in °C)	23,2	22,8	23
Luftfeuchtigkeit (in %)	38,4	38,2	37,8

5.2. Tewametrie

5.2.1. Unbehandeltes Kontrollareal (Arm)

In der *Abb. 15* sind die TEWL-Werte zu den einzelnen Untersuchungen auf dem unbehandelten Kontrollareal dargestellt. Es wurde der durchschnittliche TEWL-Wert von allen 25 Probanden zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten errechnet. Die kurz nach der Geburt gemessenen TEWL- Werte (Baseline) als Ausdruck der epidermalen Barrierefunktion, lagen auf dem unbehandelten Kontrollareal im Normbereich. Folglich ist die basale epidermale Barrierefunktion, ausgedrückt durch den transepidermalen Wasserverlust, bei der Geburt bereits ausgereift. Auch im weiteren Studienverlauf zeigte sich kein signifikanter Unterschied zu den gemessenen Ausgangswerten (Baseline). Es ist lediglich ein geringer, nicht signifikanter Abfall der TEWL-Werte im Studienverlauf zu erkennen.

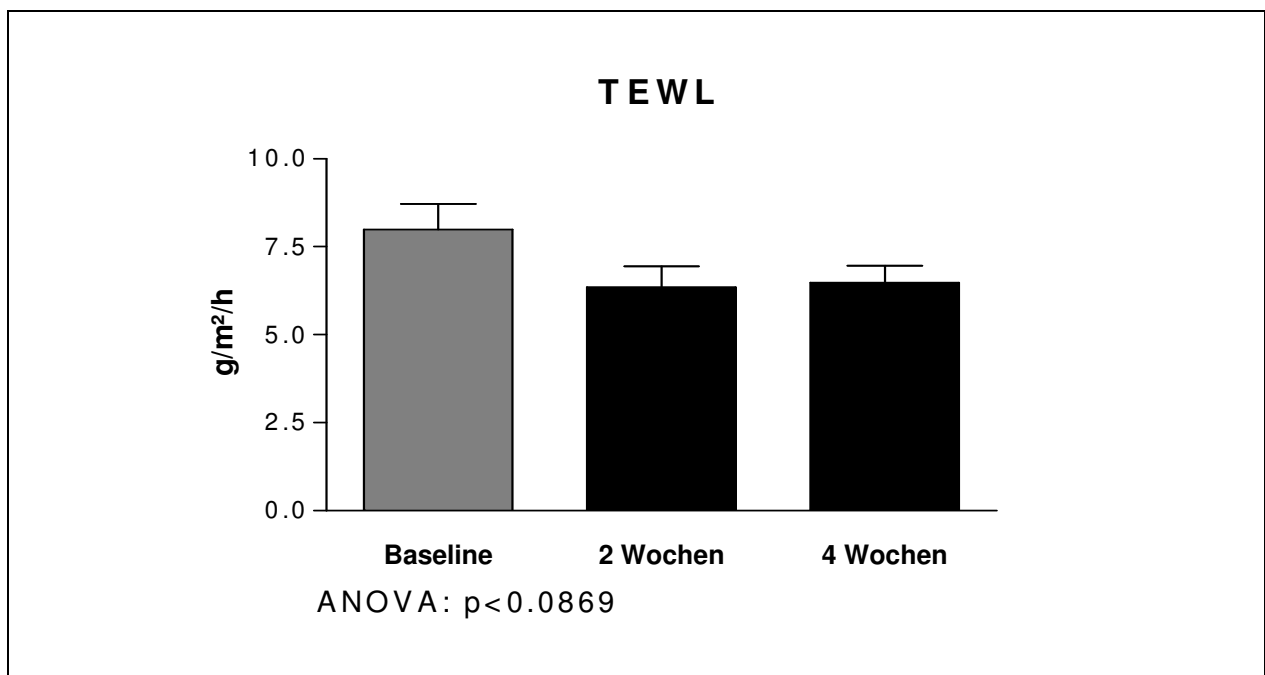


Abb. 15: Darstellung TEWL-Werte (unbehandelt)

5.2.2. Vergleich behandeltes und unbehandeltes Areal (Arm)

Die Abb. 16 zeigt einen Vergleich der ermittelten TEWL-Werte sowohl von Produkt A (Johnson&Johnson, pH 6,3) als auch von Produkt B (Sebamed, pH 5,5) sowie der ermittelten Werte auf dem unbehandelten Kontrollareal der Probanden. Zu erkennen ist, dass die Werte für den transepidermalen Wasserverlust als Ausdruck für die epidermale Barrierefunktion zu Studienbeginn (Baseline) auf beiden Arealen (Kontrollareal-Testareal) im Normbereich lagen. Es ist kein signifikanter Unterschied der gemessenen TEWL-Werte zu Studienbeginn (Baseline) innerhalb der drei Gruppen (pH 5,5, pH 6,5, Ktrl.) zu verzeichnen. Weder die Anwendung des sauren Pflegeproduktes (pH 5,5) noch die Anwendung des Produktes mit einem höheren pH-Wert (pH 6,3) führte zu einer signifikanten Beeinflussung der epidermalen Barrierefunktion, welche mittels Tewametrie erneut nach zwei Wochen bestimmt wurde. Auch nach vier Wochen der Anwendung der beiden Produkte kam es zu keiner signifikanten Veränderung der TEWL-Werte weder im Vergleich zu Studienbeginn (Baseline) noch innerhalb der Gruppen. Im Studienverlauf war keine negative Beeinflussung auf den TEWL (Barrierschädigung) infolge der Anwendung von den Pflegeprodukten zu verzeichnen. Lediglich ein geringer, nicht signifikanter Abfall der basalen TEWL-Werte trat während des Untersuchungszeitraums, in denen jeweils eines der beiden Produkte angewendet wurde, auf.

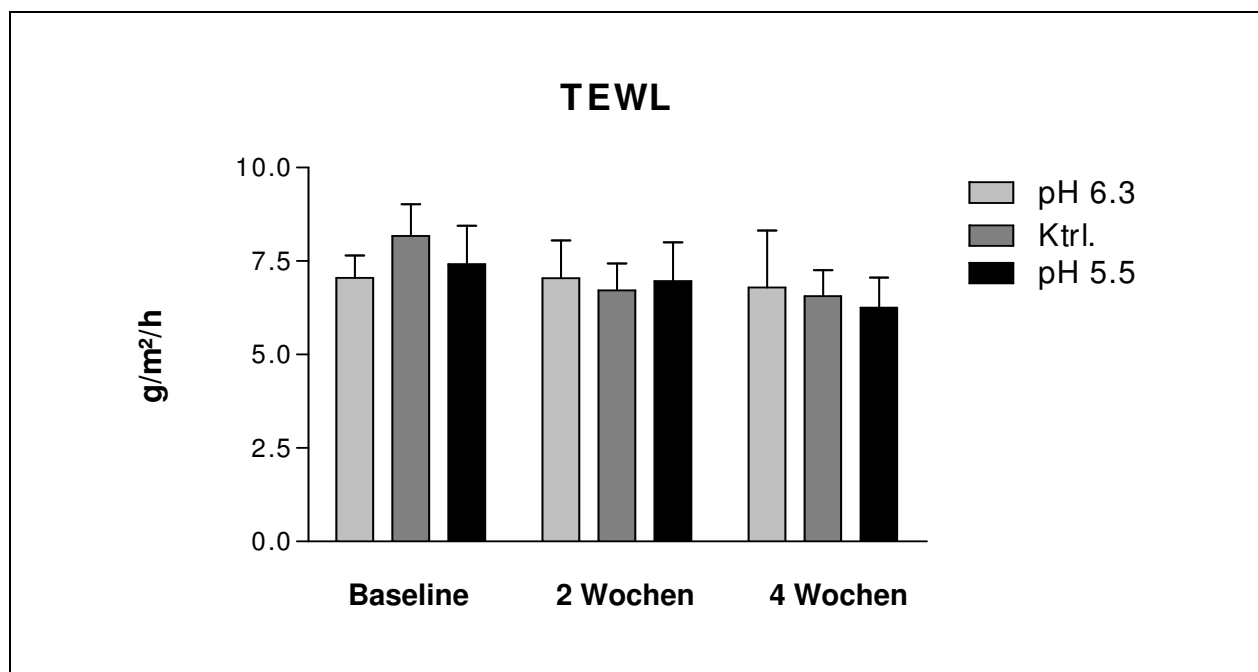


Abb. 16: Darstellung TEWL-Werte (unbehandelt vs. behandelt)

5.3. Corneometrie

5.3.1. Unbehandeltes Kontrollareal (Arm)

In Abb. 17 ist die Entwicklung der Hydratation des Stratum corneums über den Zeitraum der einzelnen Untersuchungstermine dargestellt. Es sind die Ergebnisse der Hydratation des Stratum corneums des unbehandelten Kontrollareals von allen 25 Probanden ersichtlich. Ein ansteigender Wassergehalt bedeutet höhere Kapazitätswerte. Innerhalb des Gesamtzeitraums der vier Wochen nach Studieneinschluss war eine Steigerung der Hydratation des Stratum corneums nachweisbar. Ein statistisch signifikanter Unterschied der gemessenen Werte trat nach zwei Wochen auf. Nach vier Wochen zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Hydratation des Stratum corneums im Vergleich zu den gemessenen Werten zu Studienbeginn (Baseline) sowie zu den gemessenen Werten nach zwei Wochen. Über den gesamten Studienzeitraum war ein Anstieg der gemessenen Werte für die Stratum-corneum-Hydratation, als Ausdruck für eine Verbesserung der Hornschichtfeuchtigkeit im Studienverlauf, zu verzeichnen.

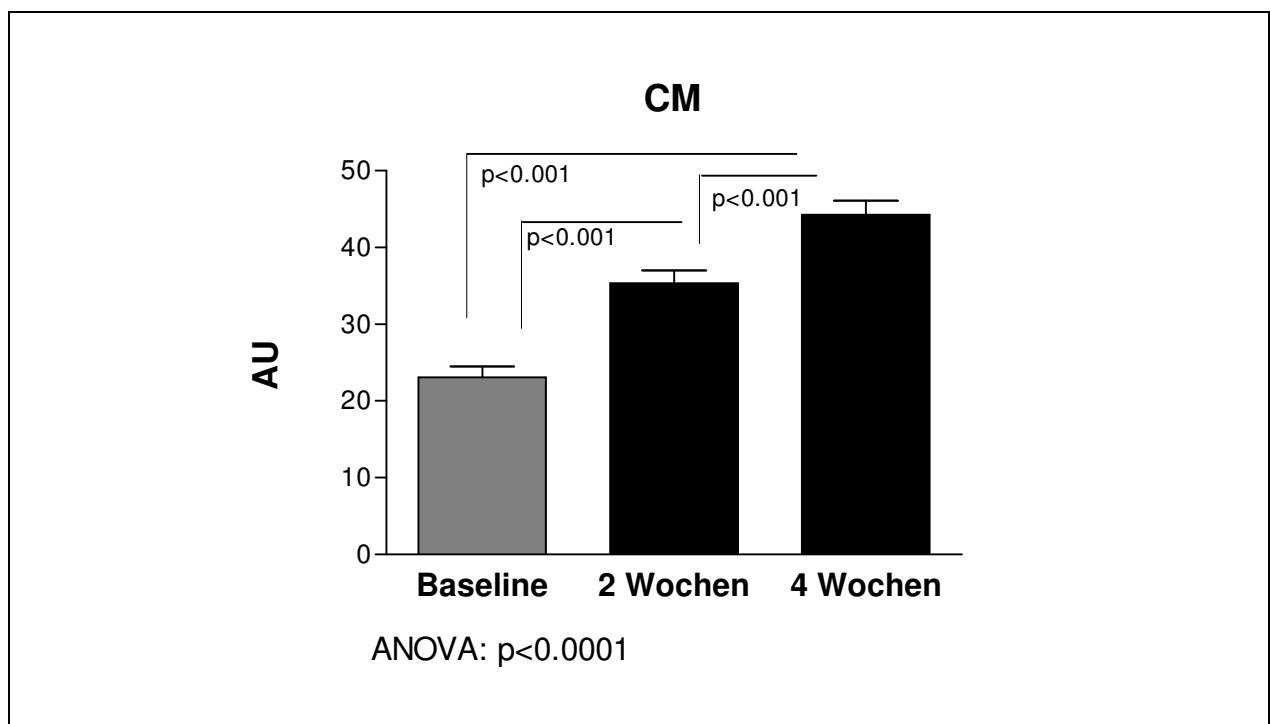


Abb. 17: Darstellung Corneometer-Werte (unbehandelt)

5.3.2. Vergleich unbehandeltes und behandeltes Areal (Arm)

Die folgende Abb. 18 zeigt einen Vergleich der Hydratationswerte des Stratum corneums zwischen den unbehandelten Kontrollarealen und der mit Produkt A (pH 6,5) oder Produkt B (pH 5,5) behandelten Testareale über den gesamten Studienzeitraum. Bei allen drei Gruppen ist über den gesamten Studienzeitraum, über alle drei Messtermine hinaus, mit einem deutlichen Unterschied innerhalb der Gruppen, ein signifikanter Anstieg der Werte der Stratum corneum Hydratation zu erkennen. Bereits nach zwei Wochen der Anwendung des sauren Pflegeproduktes (pH 5,5) zeigte sich ein schnellerer Anstieg der Werte und somit ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) der gemessenen Werte für die Hydratation des Stratum corneums im Vergleich zu denen, die auf dem unbehandelten Kontrollarealen gemessen wurden. Auch nach vier Wochen lässt sich dieser signifikante Unterschied bei den gemessenen Werten verzeichnen. Obwohl es im gesamten Studienverlauf in allen Gruppen zu einem Anstieg der Stratum corneum Hydratation kommt, führt die Anwendung des sauren Pflegeproduktes (pH 5,5) zu den höchsten gemessenen Werten (von 20 AU auf 45 AU). Im Vergleich zu dem Produkt mit dem höheren pH-Wert ist kein signifikanter Unterschied bei den Messwerten nach 4 Wochen zu verzeichnen.

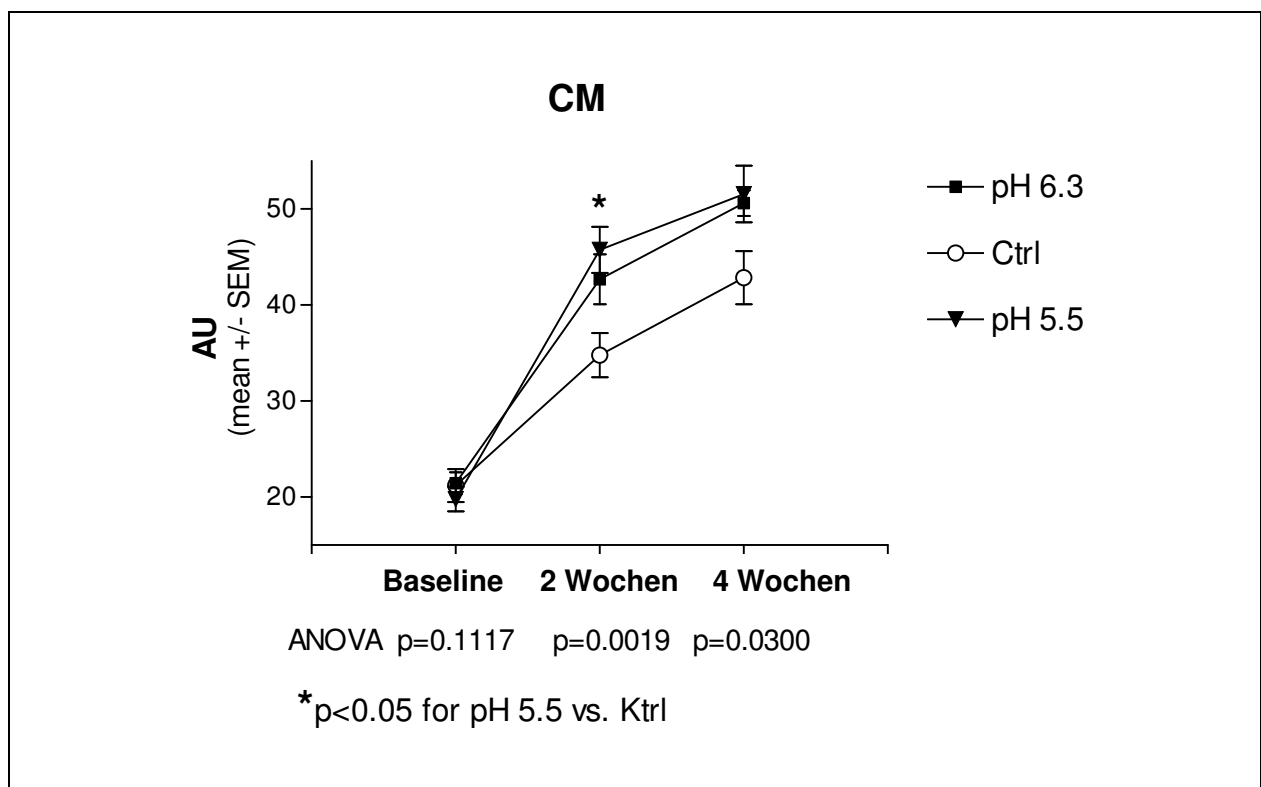


Abb. 18: Darstellung Corneometer-Werte (unbehandelt vs. behandelt)

5.4. Chromametrie

5.4.1. a^* -Werte (Hautrötung) unbehandeltes Kontrollareal (Arm)

Die Abb. 19 zeigt die Ergebnisse der a^* -Werte (Hautrötung) des unbehandelten Kontrollareals der 25 Probanden. Postnatal kam es zu einem Abfall der Hautrötung. Zwischen den gemessenen Ausgangswerten (Baseline) und den gemessenen Werten nach zwei Wochen ist ein geringer, jedoch nicht signifikanter Abfall der Hautrötung auf dem unbehandelten Kontrollareal zu verzeichnen. Im weiteren Studienverlauf kam es zu einem signifikanten ($p < 0.05$) Abfall der Hautrötung zwischen den gemessenen Werten nach zwei und nach vier Wochen auf dem unbehandelten Kontrollareal.

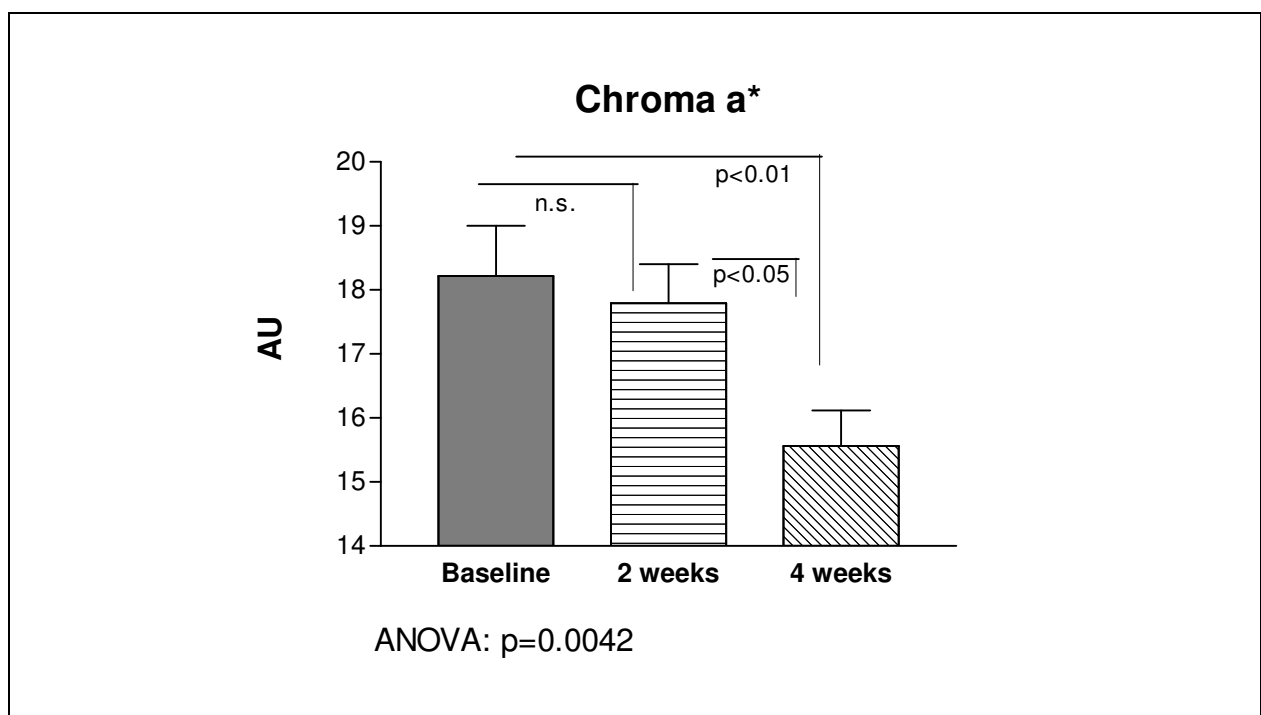


Abb. 19: Darstellung a^* -Werte (unbehandelt)

5.4.2. a*-Werte Vergleich unbehandeltes und behandeltes Areal (Arm)

Die Abb. 20 zeigt einen Vergleich der Hautrötung (a*-Werte) zwischen den unbehandelten Kontrollarealen und der mit Produkt A (pH 6,5) oder Produkt B (pH 5,5) behandelten Testareale über den gesamten Studienzeitraum. Zu erkennen ist, dass keines der beiden Pflegeprodukte weder zu einer Beschleunigung noch zu einer Verzögerung des Abfalls der Hautrötung führte.

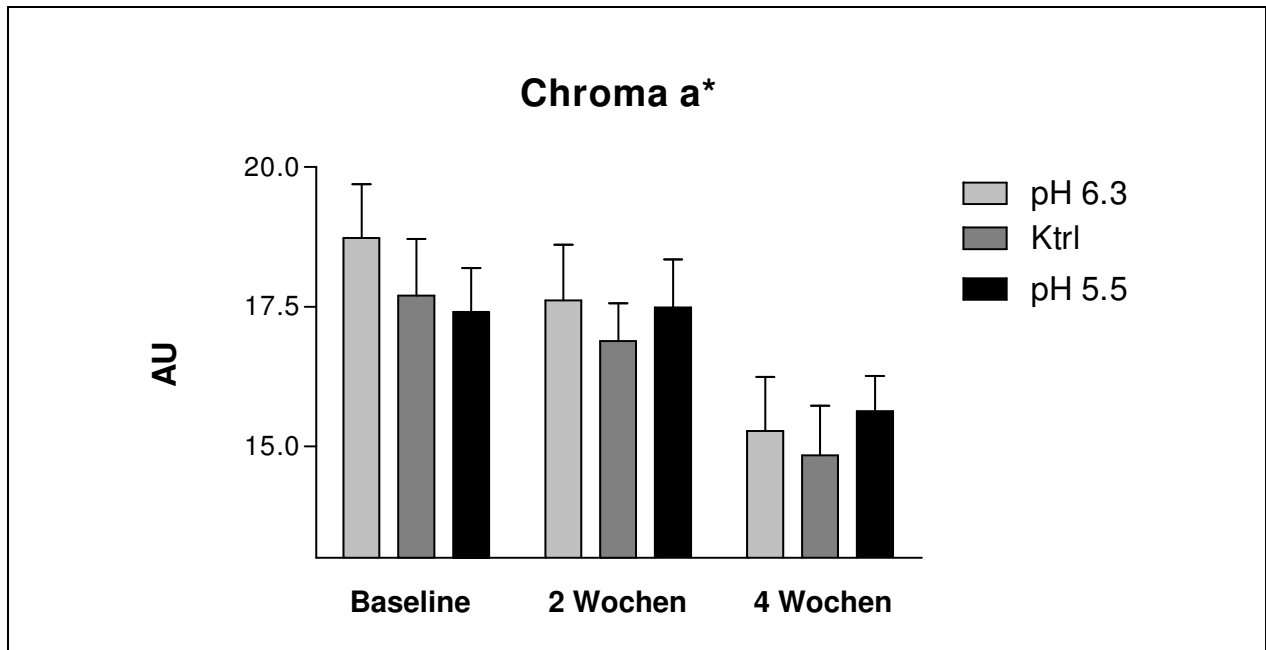


Abb. 20: Darstellung a*-Werte (unbehandelt vs. behandelt)

Tab. 4: ANOVA über die Gruppen Chroma a*

Baseline	p=0.7768
2 Wochen	p=0.5730
4 Wochen	p=0.6525

5.4.3. L*-Werte (Helligkeit) unbehandeltes Kontrollareal (Arm)

Die Abb. 21 zeigt die Ergebnisse für die Helligkeit der Haut des unbehandelten Kontrollareals der 25 Probanden. Nach der Geburt kam es zu einem Anstieg der Helligkeit der Haut. Zwischen den Ausgangswerten (Baseline) und den nach zwei Wochen gemessenen Werten zeigte sich kein signifikanter Anstieg. Ein signifikanter Anstieg der Helligkeit der Haut war zwischen den ermittelten Werten nach zwei und nach vier Wochen auf dem unbehandelten Kontrollareal zu verzeichnen ($p < 0.05$).

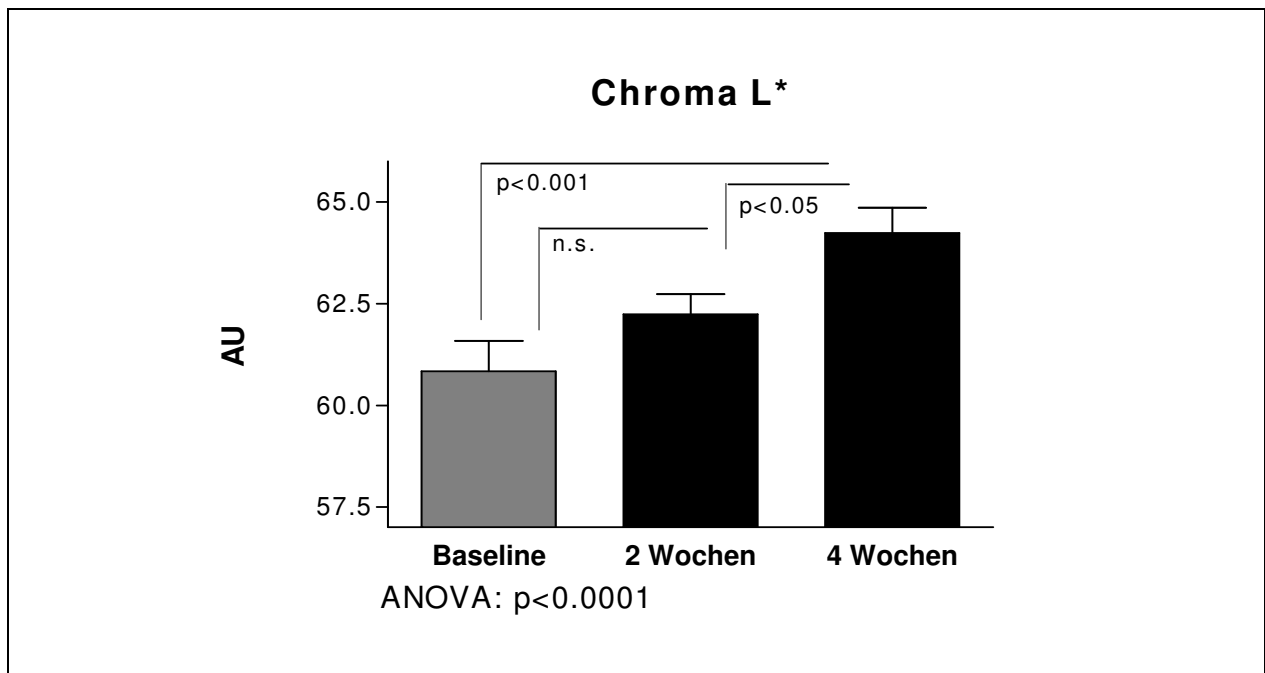


Abb. 21: Darstellung L*-Werte (unbehandelt)

5.4.4. L*-Werte Vergleich behandeltes und unbehandeltes Areal (Arm)

Die Abb. 22 zeigt einen Vergleich der Helligkeit (L*-Werte) zwischen den unbehandelten Kontrollarealen und der mit Produkt A (pH 6,5) oder Produkt B (pH 5,5) behandelten Testareale über den gesamten Studienzeitraum. Zu erkennen ist, dass beide Pflegeprodukte weder zu einer Beschleunigung noch zu einer Verzögerung des Anstiegs der Helligkeit der Haut führten.

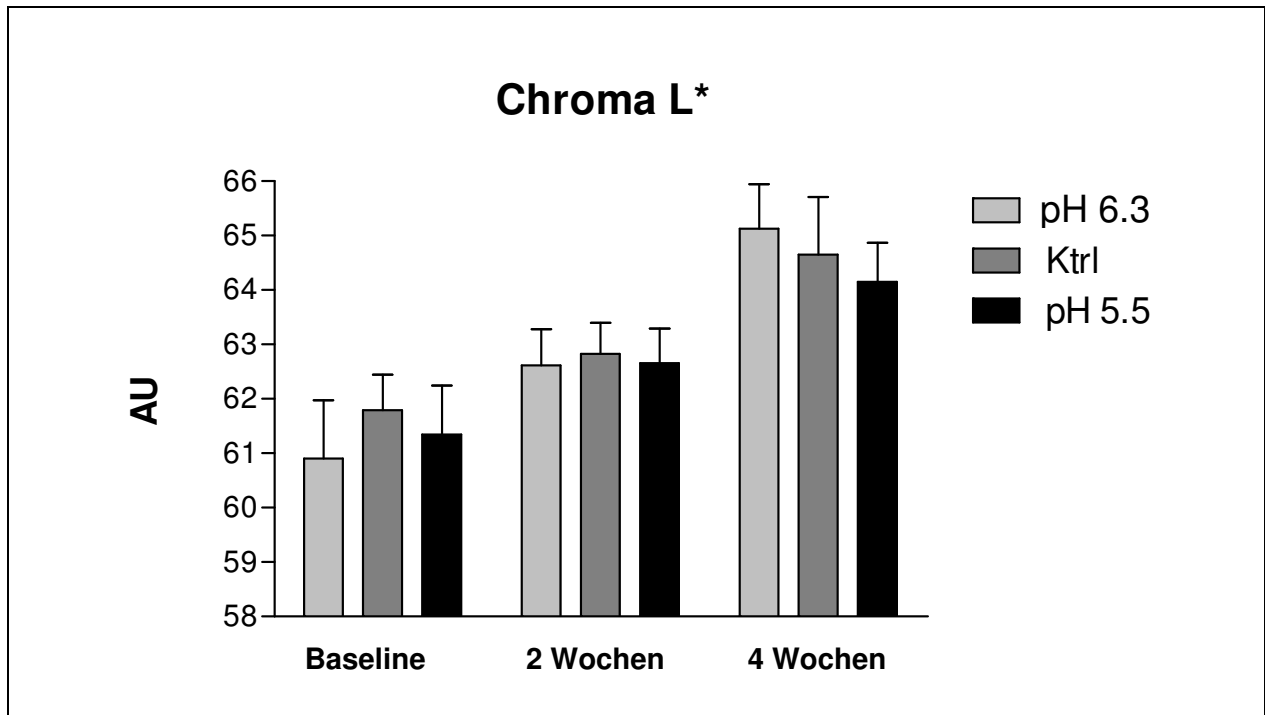


Abb. 22: Darstellung L*-Werte (unbehandelt vs. behandelt)

Tab.5: ANOVA über die Gruppen Chroma L*

Baseline	p=0.6186
2 Wochen	p=0.6161
4 Wochen	p=0.7176

5.5. pH- Metrie

5.5.1. unbehandeltes Kontrollareal (Arm)

Die Abb. 23 zeigt die Entwicklung des pH-Wertes auf dem unbehandelten Kontrollareal der 25 Probanden. Im Studienverlauf zeigte sich im Vergleich zu den gemessenen Ausgangswerten (Baseline) sowohl nach zwei Wochen ($p < 0.001$) als auch nach vier Wochen ($p < 0.01$) ein signifikanter Abfall des pH-Wertes auf dem unbehandelten Kontrollareal.

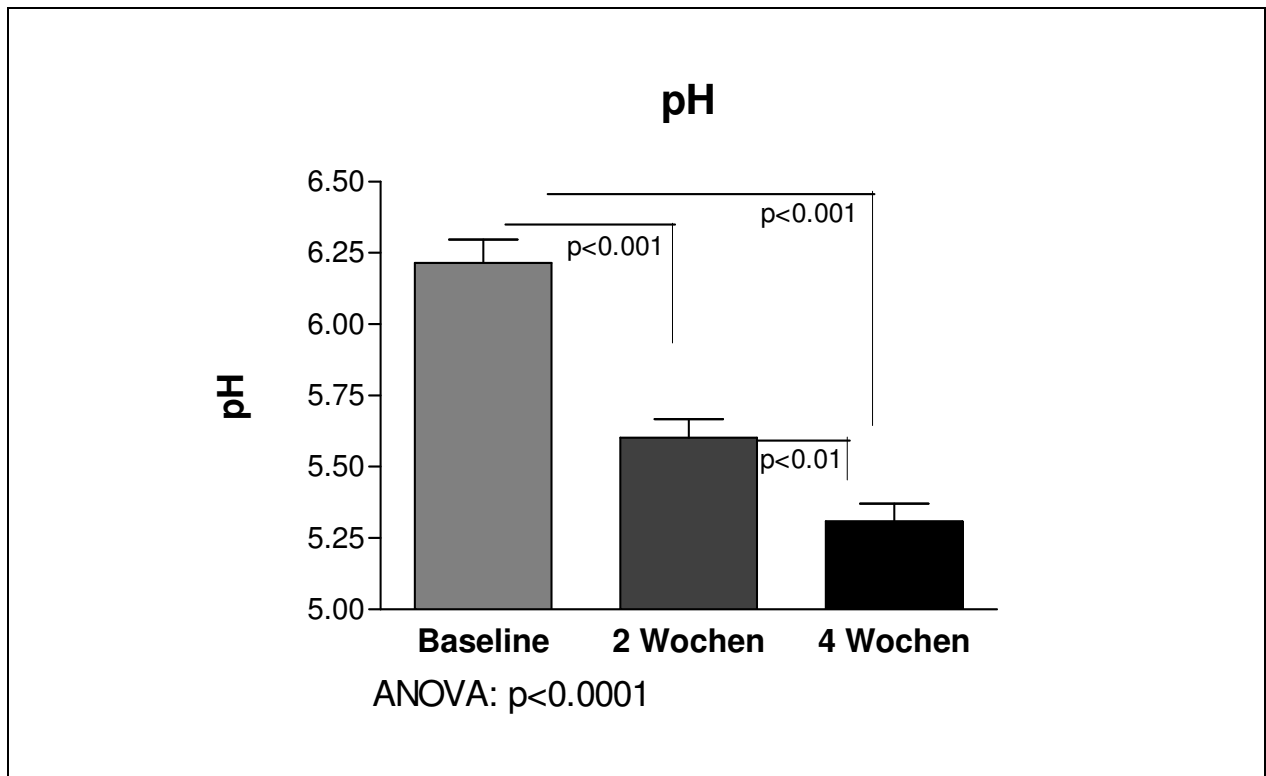


Abb. 23: Darstellung pH-Werte (unbehandelt)

5.5.2. Vergleich unbehandeltes und behandeltes Areal (Arm)

Die Abb. 24 zeigt einen Vergleich zwischen den gemessenen pH-Werten zwischen unbehandeltem Kontrollareal und behandeltem Testareal (Produkt A oder B). Wie bereits in Abb. 23 ist auch hier über den Studienzeitraum ein Abfall der pH-Werte in allen drei Gruppen zu erkennen. Die Anwendung eines der beiden Produkte führte zu keiner signifikanten Beeinflussung des sauren pH-Wertes auf der Hautoberfläche. Auch durch das Auftragen des sauren Pflegeproduktes (pH 5,5) innerhalb des Studienzeitraumes kam es zu keiner Beschleunigung der Entwicklung einer sauren Hautoberfläche im Vergleich zu dem unbehandelten Kontrollareal einerseits und dem Produkt mit dem höheren pH-Wert (pH 6,3) andererseits. Die niedrigsten pH-Werte wurden im Studienverlauf auf dem Kontrollfeld gemessen.

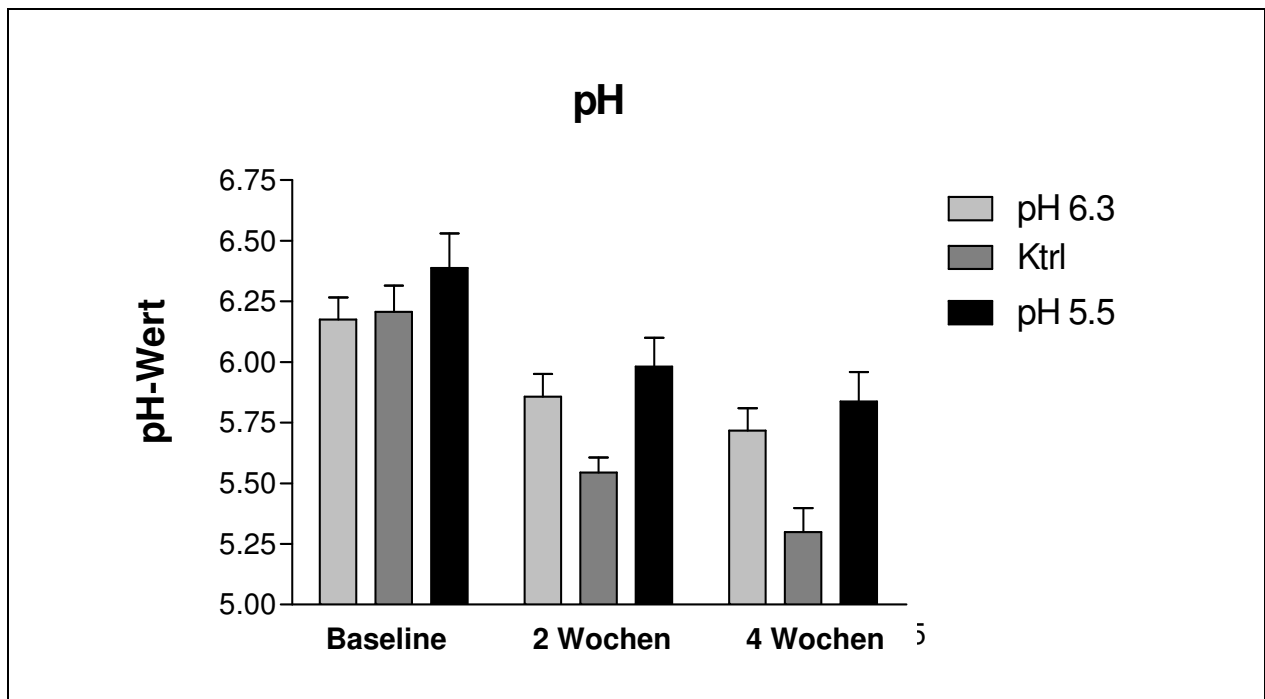


Abb. 24: Darstellung pH-Werte (unbehandelt vs. behandelt)

5.6. Klinischer Irritationsscore

Die über den Studienverlauf vergebenen Punktwerte wurden nach Abschluss der Studie bei jedem Probanden sowohl für das Kontrollareal als auch für das Testareal separat für die jeweiligen Untersuchungszeitpunkte addiert und im Anschluss von diesen der Durchschnittswert der 25 Probanden errechnet.

5.6.1. Unbehandeltes Kontrollareal (Arm)

Der Durchschnitt der addierten Gesamtpunktwerte der 25 Probanden, der nach Abschluss der Studie für die unbehandelten Kontrollareale separat für jeden Untersuchungszeitpunkt errechnet wurde, ist in der *Abb. 25* dargestellt. Postnatal kam es zu einem Abfall des klinischen Irritationsscores auf dem unbehandelten Kontrollareal. Der Unterschied zwischen den Irritationsscores zu Studienbeginn, nach zwei und nach vier Wochen war nicht signifikant. Lediglich zwischen den Ausgangswerten (Baseline) und den Punktwerten nach vier Wochen war ein signifikanter Abfall zu verzeichnen ($p < 0.05$).

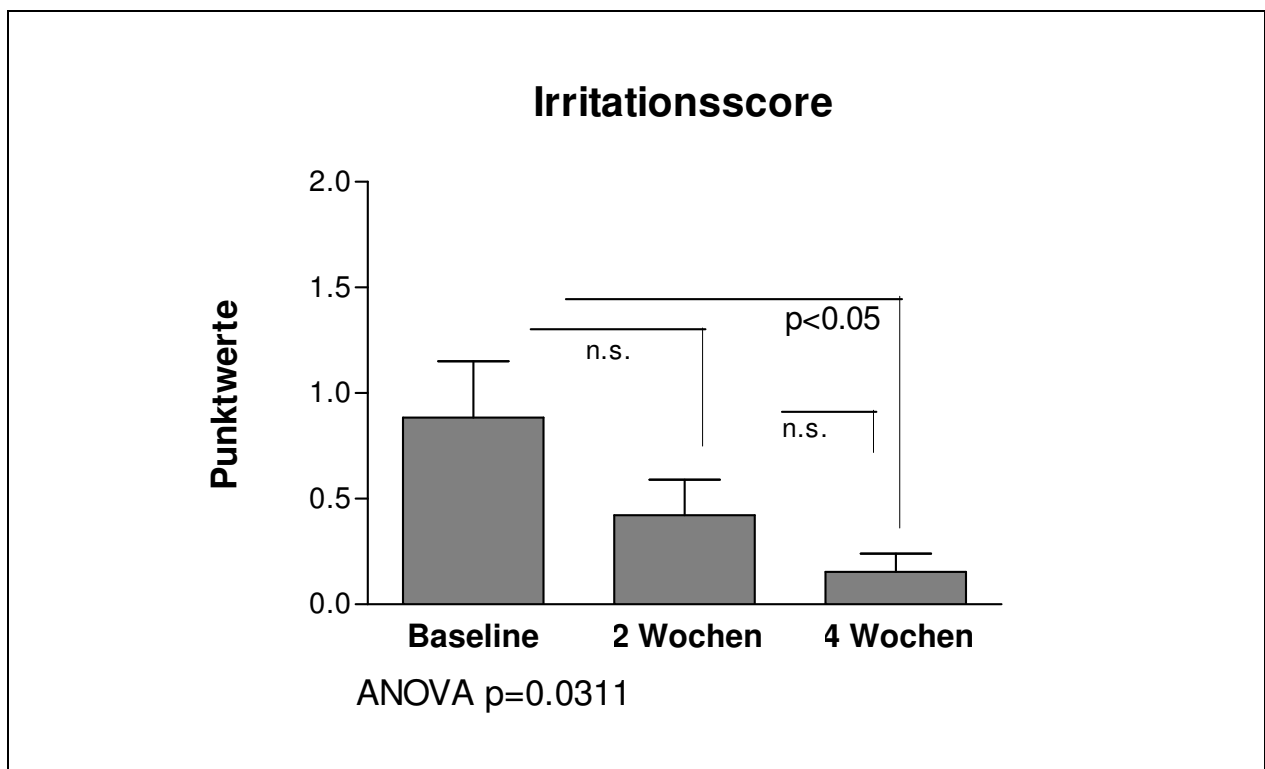


Abb. 25: Darstellung Punktwerte Irritationsscore (unbehandelt)

5.6.2. Vergleich unbehandeltes und behandeltes Areal (Arm)

Ein Vergleich der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte des Irritationsscores zwischen dem unbehandelten Kontrollareal sowie dem Testareal der 25 Probanden zeigt die Abb. 26. Über den gesamten Studienverlauf ist ein Abfall der errechneten Gesamtpunktzahl in den jeweiligen Gruppen für die Untersuchungszeitpunkte zu erkennen. Keines der beiden Pflegeprodukte führte weder zu einer signifikanten Beschleunigung des Abfalls noch zu einer Erhöhung des Irritationsscores.

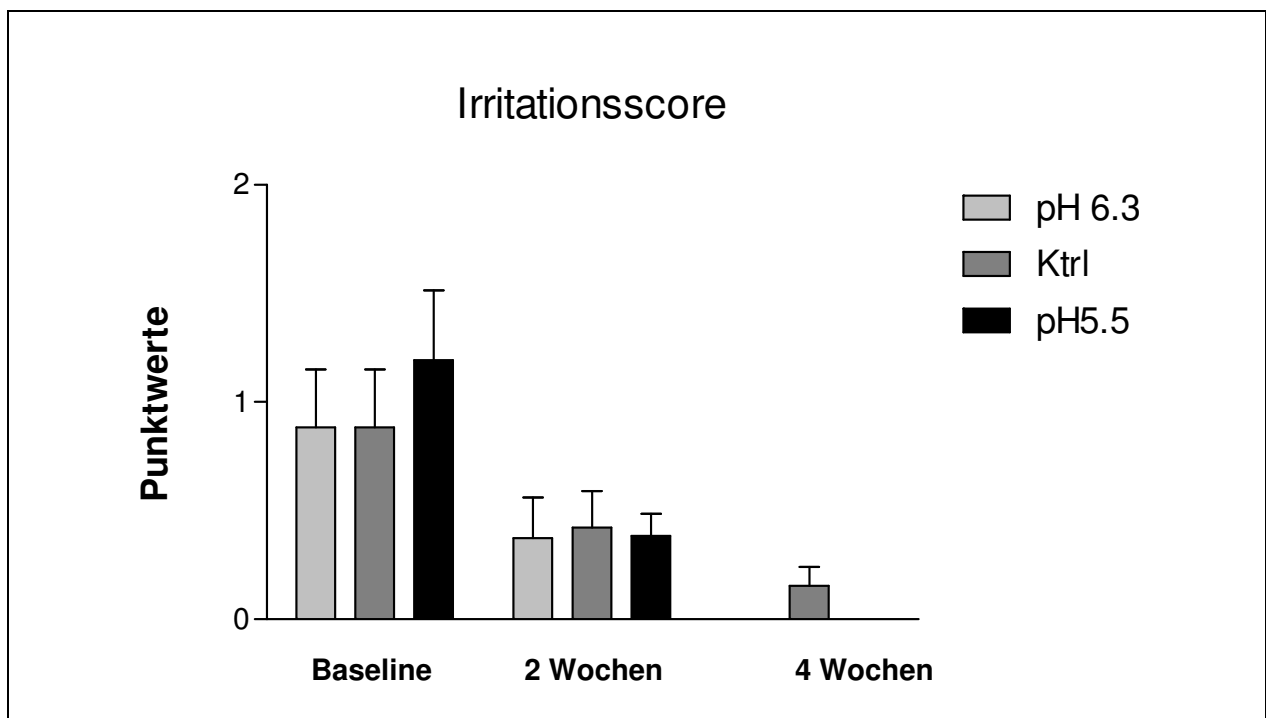


Abb.26: Darstellung Punktwerte Irritationsscore (unbehandelt vs. behandelt)

Tab.6: ANOVA über die Gruppen Irritationsscore

Baseline	p=0.6186
2 Wochen	p=0.6161
4 Wochen	p=0.7176

5.7. Multiphotonen-in vivo- Mikroskop DermalInspect

Die Abb. 27 zeigen die unterschiedliche Entwicklung des Kollagengehalts auf dem unbehandelten Kontrollareal über den gesamten Studienzeitraum bei dem einen Probanden. Zu Studienbeginn ist zunächst eine relativ schwache Autofluoreszenz des dermalen Kollagens sichtbar. (siehe Abb. 27 links) Bereits nach zwei Wochen ist eine Steigerung der Autofluoreszenz zu verzeichnen. (siehe Abb. 27 mitte). Nach vier Wochen ist eine nochmalige Zunahme der Autofluoreszenz zu erkennen. (siehe Abb. 27 rechts). Umso stärker die Helligkeit (Autofluoreszenz) auf der Abb. 27 ist (von links nach rechts), desto größer ist der in der Dermis vorhandene Kollagengehalt.



Abb. 27: Kollagengehalt (Baseline – links); Kollagengehalt (nach 2 Wochen – mitte); Kollagengehalt (nach 4 Wochen - rechts)

Zusätzlich zum dermalen Kollagengehalt wurde auch der Elastingehalt zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten mittels des Multiphotonen-Tomographes visualisiert. Jeweils zu Studienbeginn, als auch nach zwei und vier Wochen erfolgten die Messungen auf dem Kontrollareal (Arm). Die Abb. 28 zeigt die Entwicklung des dermalen Elastingehaltes über den gesamten Studienzeitraum. Im Gegensatz zum Kollagen ist bei dem Elastin bereits eine stärkere Autofluoreszenz zu Studienbeginn zu verzeichnen. (siehe Abb. 28 links) Nach zwei Wochen kam es bei den Messungen zu einer sichtbaren Zunahme (siehe Abb. 28 mitte) der Autofluoreszenz. Nach vier Wochen ist eine weitere, jedoch im Vergleich zum vorangegangenen Untersuchungszeitpunkt nur geringe Zunahme des Elastingehaltes zu verzeichnen. (siehe Abb. 28 rechts)

5. Ergebnisse

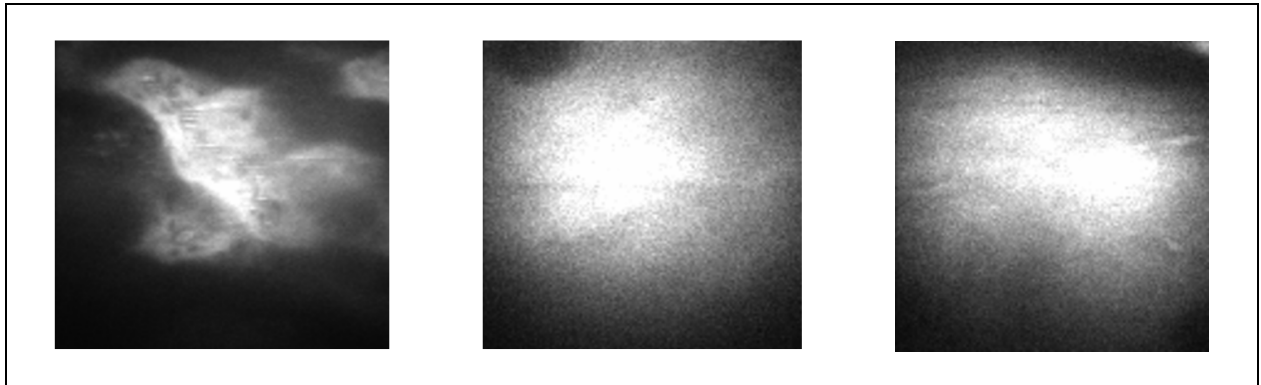


Abb.28: *Elastingehalt (Baseline); Elastingehalt (nach 2 Wochen); Elastingehalt (nach 4 Wochen)*

In der Abb. 29 ist die Entwicklung des relativen Kollagengehaltes über den gesamten Studienzeitraum nochmals graphisch dargestellt. Über einen Zeitraum von vier Wochen kam es zu einer Zunahme des relativen Kollagengehaltes auf dem untersuchten unbehandelten Kontrollareal. Nach zwei Wochen kam es zu einer 100%-igen Steigerung des relativen Kollagengehaltes im Vergleich zum Studienbeginn. Nach vier Wochen wurde ein im Vergleich zu Studienbeginn (Baseline) vierfach höherer Kollagengehalt gemessen.

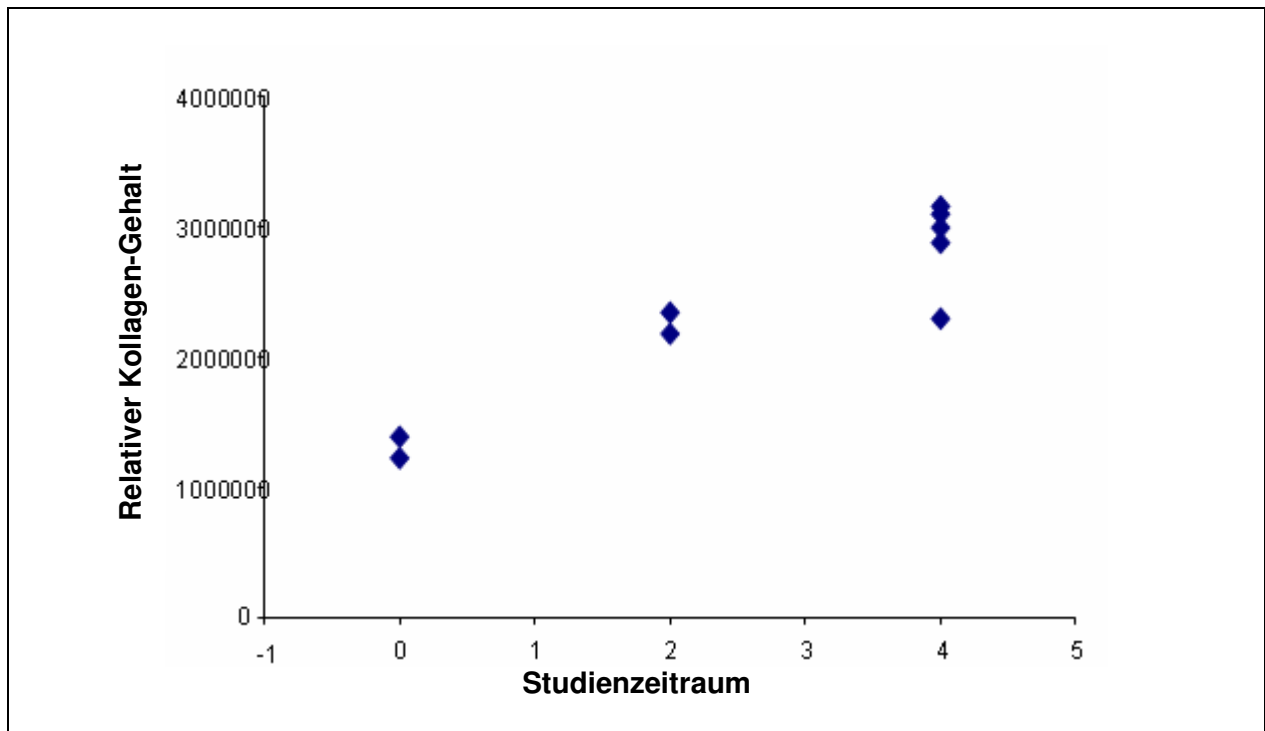


Abb. 29: *Entwicklung des relativen Kollagengehaltes über den Studienzeitraum*

5. Ergebnisse

Die Entwicklung des dermalen Fasernetzwerkes ist zum Zeitpunkt der Geburt noch nicht beendet. Nach der Geburt kam es zu einem Anstieg des dermalen Kollagengehaltes. (siehe Abb. 27) Der SAAID-Index zeigt negative Werte kurz nach der Geburt. Nach zwei Wochen war die Kollagen-Elastin-Ratio positiv. Nach vier Wochen lag der SAAID-Index bei 0.2. (siehe Abb. 30)

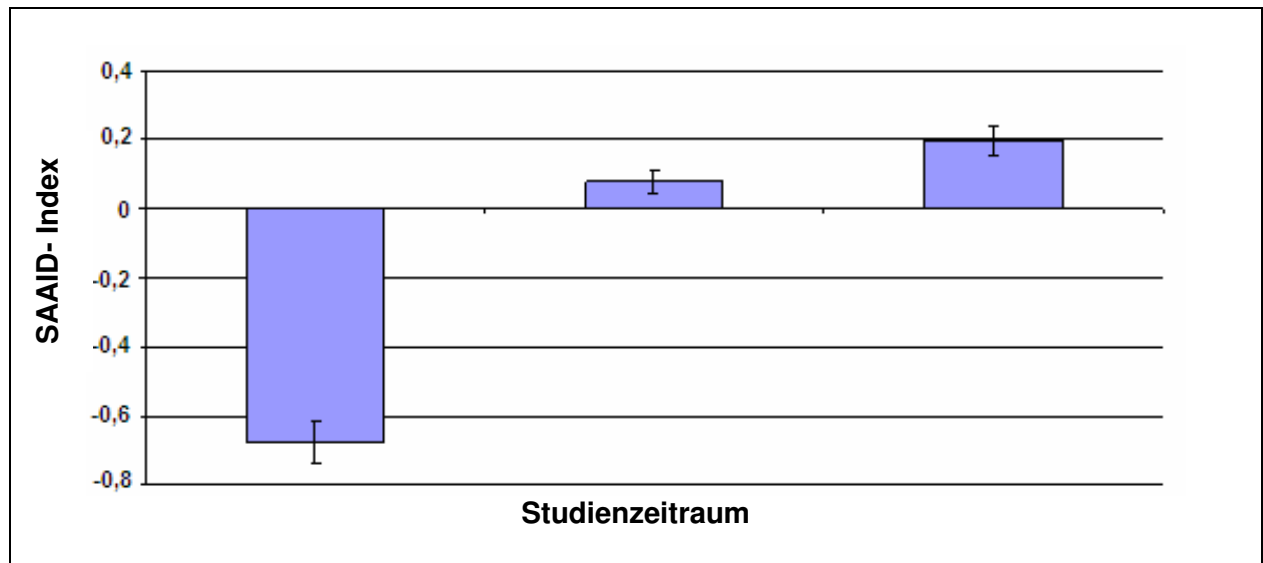


Abb. 30: SAAID-Index gesamter Studienzeitraum

6. Diskussion

6.1. Hautphysiologische Parameter

Einleitung

Im Einklang mit anderen Studien an Neugeborenen konnte in der hier vorliegenden Studie gezeigt werden, dass die Neugeborenenhaut in den ersten Wochen nach der Geburt einen Adaptions- und Reifungsprozess durchläuft. (*Visscher et al. 2000; zit.n. Fluhr et al. 2009*) Zum ersten Mal konnte bewiesen werden, dass es möglich ist, mit Hilfe einer speziellen Pflegecreme mit einem pH-Wert von 5,5 bestimmte untersuchte hautphysiologische Parameter in ihrer Entwicklung zu beeinflussen, was letztendlich zu einer Optimierung der Hautfunktion von Neugeborenen führte.

6.1.1. Tewametrie

Der transepidermale Wasserverlust ist abhängig von der Intaktheit der Barriere des Stratum corneums und ist folglich ein messbarer „in vivo“ Indikator für die Integrität der Barrierefunktion des Stratum corneums. (*Elsner 1992; zit.n. Fluhr et al. 2009*) Eine nicht intakte epidermale Barrierefunktion spiegelt sich laut einer Studie von Berardesca in erhöhten TEWL-Werten wider. (*Berardesca und Maibach 1990; zit.n. Fluhr et al. 2009*) Die Reifung und Funktion der transepidermalen Lipidbarriere, welche sich im transepidermalen Wasserverlust widerspiegelt (TEWL), wurde in den letzten Jahren mehrfach an reifen und unreifen Neugeborenen untersucht. Diese Studien konnten zeigen, dass die basale epidermale Barrierefunktion bei der Geburt bereits vollständig entwickelt ist, was sich in niedrigen TEWL-Werten, ähnlich eines Erwachsenen widerspiegelte. (*Rutter und Hull 1979; Harpin und Rutter 1983; Yosipovitch et al. 2000; zit.n. Fluhr et al. 2009*) In Übereinstimmung mit den oben erwähnten Studien wurde gezeigt, dass die TEWL-Werte bei Neugeborenen im Normbereich liegen. Das beweist, dass Neugeborene eine kompetente epidermale Barrierefunktion besitzen. Desweiteren wurde in dieser Studie erstmals geprüft, ob ein Pflegeprodukt mit einem sauren pH-Wert die epidermale Barrierefunktion beeinflusst. Zwischen den TEWL-Werten bei Einschluss (Baseline) und den gemessenen Werten nach zwei und vier Wochen trat den mit der sauren Pflegecreme behandelten Testarealen ein geringer, statistisch nicht signifikanter Abfall der gemessenen TEWL-Werte auf. Daraus folgt die Erkenntnis, dass es während der ersten zwei Wochen unter Anwendung des sauren Produktes zu einer weiteren Stabilisierung der basalen TEWL-Werte gekommen war. Es ist die erste

6. Diskussion

Studie, die Untersuchungen bezüglich des Einflusses von Pflegecremes auf die hautphysiologischen Parameter der Neugeborenenhaut durchgeführt hat. Die Tewametrie erfasst bei den Messungen sowohl die Perspiratio sensibilis als auch die Perspiratio insensibilis. Deswegen ist es notwendig, dass bei den Messungen standardisierte Bedingungen im Raum vorherrschen (Luftfeuchtigkeit, Raum- und Hauttemperatur) um Faktoren, die die Messungen beeinflussen könnten zu minimieren. Nur so ist es möglich zuverlässige Aussagen bezüglich der epidermalen Barrierefunktion treffen zu können. (*Pinnagoda et al. 1990; Rogiers 2001*) Sehr häufig fühlten sich die Neugeborenen unwohl und begannen zu schreien. Unter diesen Umständen war es unmöglich Messungen mit dem Tewameter durchzuführen, da dies zu keinerlei zuverlässigen Messergebnissen geführt hätte, denn Aufregung und Unruhe führen zu einer Erhöhung der TEWL-Werte. Bei derartigen Rahmenbedingungen wurde solange nicht mit den Messungen begonnen, bis sich das Neugeborene wieder beruhigt hatte und eventuell sogar eingeschlafen ist, was teilweise bis zu einer Stunde dauerte. Um derartige Situationen zu minimieren, wurde das Neugeborene vor Beginn der hautphysiologischen Messungen in einem separaten Raum, eigens für Mutter und Kind hergerichtet, gestillt. Danach hat das Neugeborene meist ruhig und entspannt geschlafen. Anschließend konnten unter optimalen Voraussetzungen alle hautphysiologischen Messungen durchgeführt werden.

6.1.2. Corneometrie

Infolge der Entwicklung einer kompetenten epidermalen Barriere der Neugeborenenhaut kommt es zu einem Anstieg der Stratum corneum Hydratation (infolge Anstieg der NMF), einer Normalisierung des transepidermalen Wasserverlustes und zu einem Abfall des Oberflächen-pH-Wertes. (*Visscher et al. 2000; zit.n. Fluhr et al. 2009*) Die Stratum corneum Hydratation stieg bei allen Neugeborenen im Verlauf der Studie sowohl auf dem unbehandelten Kontrollareal als auch auf dem mit der sauren Pflegecreme behandeltem Testareal an. Zwischen den Kapazitätswerten zu Studienbeginn (Baseline) nach zwei und nach vier Wochen trat ein statistisch signifikanter Unterschied auf. Es ist bekannt, dass die Stratum corneum Hydratation bei Neugeborenen signifikant niedriger ist, als bei Erwachsenen. (*Saijo und Tagami 1991; Yosipovitch et al. 1998; zit.n. Fluhr et al. 2009*) Diese Feststellung unterstützt die klinische Beobachtung, dass Neugeborene eine trockene Haut haben. Die in der Studie verwendete saure Pflegecreme führte zu einem signifikanten Anstieg der Stratum

6. Diskussion

corneum Hydratation im Vergleich zu dem unbehandelten Kontrollareal. Innerhalb der 4 Wochen kam es zu einem beschleunigten Anstieg der Stratum corneum Hydratation von 25 AU auf 42 AU, was den Schluss zulässt, dass die Anwendung einer sauren Pflegecreme einen unterstützenden Einfluss auf die trockene Neugeborenenhaut hat. Histologische Untersuchungen abdominaler Hautproben von Säuglingen im Alter von 24 bis 40 Wochen durch Evans und Rutter (*Evans und Rutter 1986*), wiesen darauf hin, dass „in utero“ die Entwicklung der Hautbarriere mit dem Gestationsalter ansteigt, aber weder das Stratum corneum noch die dermoepidermalen Wellenformen konnten dabei bis zur 34. Schwangerschaftswoche gesehen werden. Erst danach gilt die Reifung der Barriere als beendet. (*zit.n. Fluhr et al. 2009*) Folglich werden reife Neugeborene mit einer funktionsfähigen Barriere vergleichbar mit der eines Erwachsenen geboren. (*Kalia et al. 1998; zit.n. Fluhr et al. 2009*) Diese Beobachtung wurde durch die in dieser Arbeit betrachtete Neugeborenenstudie bestätigt. Emotionaler Stress oder Unruhe führen zu einer Beeinflussung der Messergebnisse. (*Berardesca 1997*) Wie bei den Messungen mit dem Tewameter wurde auch mit den Corneometer-Messungen nicht eher begonnen, bevor sich das Neugeborene in einem vollständig entspanntem Zustand befand. Dadurch konnte gezielt erreicht werden, Fehlerquellen bei den Messungen zu minimieren.

6.1.3. Chromametrie - a*-Werte/L*-Werte

Durch eine irritative Schädigung der Haut kommt es zu einer Farbveränderung, die mit Hilfe des Chromameters objektiv, durch genormte Werte erfasst werden kann. Als Zeichen eines inflammatorischen Geschehens gibt der Grad der Hautrötung einen Hinweis auf das Ausmaß einer Entzündung. (*Elsner 1994*) In der hier vorliegenden Arbeit wurde die Hautrötung (a*-Wert) und die Helligkeit der Haut (L*-Wert) der Neugeborenen mittels Chromametrie bestimmt. Zwischen den gemessenen Ausgangswerten (Baseline) und den gemessenen Werten nach zwei Wochen ist ein geringer, jedoch nicht signifikanter Abfall der Hautrötung auf dem unbehandelten Kontrollareal zu verzeichnen. Im weiteren Studienverlauf gingen die Hautrötungen zwischen den gemessenen Werten nach zwei und nach vier Wochen auf dem unbehandelten Kontrollareal signifikant zurück. Zeitgleich kam es zu einer deutlichen Zunahme der Helligkeit der Haut (L*-Werte). Eine Abnahme der Hautrötung in der postnatalen Periode könnte man mit der Hypothese erklären, dass bei Neugeborenen das Unterhautfettgewebe noch nicht so stark entwickelt ist und dies dazu führt, dass die

6. Diskussion

in der Haut verlaufenden Blutgefäße noch durchscheinen. Das folglich rot erscheinende Hautkolorit wurde mittels Chromametrie erfasst. Nimmt die Hautrötung ab, so ist es nur verständlich, dass die Helligkeit der Haut zunimmt. Im gesamten Studienzeitraum führte keines der beiden Produkte zu einer Beeinflussung der Hautrötung. Die Abnahme der Hautrötung bei den Neugeborenen innerhalb der ersten Lebenswochen konnte nicht signifikant beschleunigt werden. Irritative Hautveränderungen wie beispielsweise Entzündungen der Haut (Anstieg der Hautrötung) können mittels Chromametrie objektiv erfasst werden. (*Elsner 1994*) Positiv zu werten ist, dass keines der beiden Pflegeprodukte zu einem Anstieg der Hautrötung im Studienverlauf führte. Die Anwendung der beiden Pflegeprodukte führte demzufolge nicht zu irritativen Hautveränderungen bei den Neugeborenen. Es gibt bisher keine speziellen Guidelines für die Pflege der Neugeborenenhaut. Es ist bekannt, dass gerade die Neugeborenenhaut besonders anfällig auf externe Einflüsse reagiert. Unreife Neugeborene haben eine noch nicht voll entwickelte epidermale Barriere und sind somit besonders anfällig für Infektionen mit nosokomialen Keimen. (*Darmstadt und Dinulos 2000; Lin et al. 2005*) Aufgrund dessen ist es von entscheidender Bedeutung zukünftig Produkte zu entwickeln, die einen unterstützenden Effekt auf die unreife Haut Frühgeborener aufweist. Bei den Messungen mit dem Chromameter an Neugeborenen war zu beachten, dass Schreien zu einer Zunahme der Hautrötung am gesamten Integument führt. Unter diesen Umständen wurden folglich keine Messungen durchgeführt, sondern gewartet bis sich das Neugeborene wieder beruhigt hatte, um fehlerhafte Messergebnisse zu vermeiden.

6.1.4. pH-Metrie

Zu dem pH-Wert der Haut von Kindern fanden erstmals in den 50-er Jahren Untersuchungen an größeren Kohorten statt, die zu dem Ergebnis führten, dass der pH-Wert auf der Hautoberfläche in den ersten Lebenstagen stark abfällt. (*Beare et al. 1958; Behrendt und Green 1958*) In den Jahren 2004 und 2005 führte man Untersuchungen an neugeborenen Ratten durch. Es wurde untersucht, welchen Einfluss der neutrale pH-Wert bei neugeborenen Ratten auf die Haut ausübt, welche physiologischen Prozesse damit in Verbindung stehen und ob es eventuell Möglichkeiten und Wege gibt die Einstellung des pH-Wertes zu beeinflussen. Es zeigte sich, dass bei Ratten nach der Geburt ein neutraler pH-Wert auf der Haut vorherrscht, der erst nach einiger Zeit in den sauren Bereich abfällt. Die Applikation eines Säurepuffers führte zu einer

6. Diskussion

beschleunigten Regenerierung der Hautbarriere. Eine verzögerte Entwicklung des SC-Säurepuffers bzw. eine Erhöhung des pH-Wertes führte zu einer Störung der Barriere-Homöostase und der Stratum-corneum-Integrität. (Fluhr et al. 2004; Fluhr et al. 2004; Fluhr et al. 2005) Diese Untersuchungen legen die Fragestellungen nahe, ob diese Ergebnisse auf menschliche Neugeborene übertragen werden können. Wie entwickelt sich der pH-Wert in der postnatalen Periode und inwieweit ist es möglich, diese Entwicklung zu beeinflussen und möglicherweise sogar zu beschleunigen? Dies könnte sich zukünftig als hilfreich erweisen und somit durch eine rechtzeitige Intervention eventuell durch verstärkte und gezielte Hautpflege eine Exazerbation dermatologischer Erkrankungen verhindern helfen. Bereits vor Jahrzehnten wurde herausgefunden, dass die Hautoberfläche einen sauren pH-Wert aufweist. (Behrendt und Green 1958; Braun-Falco und Korting 1986; Zlotogorski 1987; Berardesca et al. 1998; Yosipovitch et al. 1998; Eberlein-König et al. 2000; Fluhr et al. 2000) Bis heute ist es noch nicht letztgültig geklärt, welche Mechanismen zu diesem Prozess der Säurebildung beitragen. (Puhvel et al. 1975; Bibel et al. 1989; Ament et al. 1997; Thuesen et al. 1998; Di Marzio et al. 1999) Neueste Studien weisen darauf hin, dass auch endogene Prozesse auf die Stratum corneum Azidität Auswirkungen haben. (Fluhr et al. 2001; Behne et al. 2002; Fluhr et al. 2004) Es wurde gezeigt, dass die Bildung der cis- isomerischen Urocainsäure aus dem Histidin (Schwarz et al. 1986; Krien und Kermici 2000) die Bildung freier Fettsäuren durch die Hydrolyse der Phospholipide, was durch die sekretorische Phospholipase A2 (sPLA2) (Mao-Qiang et al. 1996; Fluhr et al. 2004; Fluhr et al. 2004) sowie die Funktion eines Natrium/Protonenpumpen-Antiporter (NHE1) einen entscheidenden Einfluss auf diesen Prozess haben. Kurz nach der Geburt hat die Haut einen annähernd neutralen pH-Wert auf ihrer Oberfläche. (Behrendt und Green 1958; Braun-Falco und Korting 1986; zit.n. Fluhr et al. 2009) Die Ergebnisse zeigten, dass die Bildung des Säureschutzmantels kurz nach der Geburt beginnt und es bis zur vierten Lebenswoche zu einer Stabilisierung des pH-Wertes auf der Haut von Neugeborenen mit Werten von 5,0-5,5 kommt, die denen älterer Kinder und Erwachsener entsprechen. (Seidenari und Giusti 1995; Eberlein-König et al. 2000; zit.n. Fluhr et al. 2009) Die tiefer gelegenen Schichten des Stratum corneums scheinen zuerst sauer zu werden, wie durch schrittweises Tape Stripping und Zymographie des Enzyms β -Glucocerebrosidase (pH-abhängiges Enzym), gezeigt wurde. (Fluhr et al. 2004) Innerhalb der ersten Lebensstage kommt es zu einem Abfall des pH-Wertes

6. Diskussion

zeitgleich mit der Bildung des Säureschutzmantels. (Visscher et al. 2000; zit.n. Fluhr et al. 2009) Der pH-Wert der Hautoberfläche fällt innerhalb weniger Wochen nach der Geburt auf Werte vergleichbar mit dem pH-Wert von Erwachsenen in den sauren Bereich ab. (Visscher et al. 2000; Fluhr et al. 2004) Yosipovitch et al. fanden in ihrer Studie heraus, dass bei Neugeborenen im Vergleich zu den bei Erwachsenen gemessenen pH-Werten auf allen Körperstellen ein signifikant höherer pH-Wert vorherrscht. (Yosipovitch et al. 2000) Das korrespondiert mit dem, was auch in anderen Studien gezeigt wurde. (Behrendt und Green 1958; Gfatter et al. 1997) Mittels der kolorimetrischen Methode wurden von Behrendt et al. Messungen des pH-Wertes an drei Körperstellen bei reifen Neugeborenen kurz nach der Geburt durchgeführt und zeigten in annähernd allen Messungen einen pH-Wert > 6 . Am 2. Tag der Messungen lagen über die Hälfte der ermittelten Werte in einem Bereich von < 6 . Am dritten und vierten Tag der Untersuchungen kam es zu einer weiteren Entwicklung der Werte in den sauren Bereich mit einem erneuten Abfall der gemessenen pH-Werte. In den ersten Wochen nach der Geburt fiel in der hier vorliegenden Studie ein statistisch signifikanter Unterschied der pH-Werte auf der Neugeborenenhaut der Probanden auf. Kurz nach der Geburt wurden annähernd neutrale Werte gemessen. Innerhalb des Studienzeitraums kam es zu einem Abfall des pH-Wertes um eine ganze Einheit, was den Prozess des Ansäuerns der Neugeborenenhaut demonstriert. Dies wird durch die oben erwähnten Ergebnisse zahlreicher anderer Studien innerhalb der letzten Jahre bestätigt. Die Anwendung des sauren Pflegeproduktes führte nicht zu einer signifikanten Beschleunigung dieses Prozesses. Keines der beiden Produkte konnte den Prozess des pH-Wert Abfalls in der postnatalen Periode beeinflussen.

6.1.5. Klinischer Irritationsscore

Der klinische Irritationsscore, adaptiert nach Frosch und Kligman, ist ein visueller Score zur Bewertung irritativer Hautveränderungen. Beurteilt werden die Ausprägung von Erythem, Schuppung und Fissuren der Haut. Dabei werden die einzelnen Parameter vom Untersucher betrachtet, individuell interpretiert und nach einem definierten Punktesystem bewertet. (Frosch und Kligman 1979) In der hier vorliegenden Arbeit wurde der Irritationsscore verwendet, um irritative Hautveränderungen im Studienverlauf zu dokumentieren und zu untersuchen, inwieweit sich die Anwendung der beiden Pflegeprodukte auf die Neugeborenenhaut auswirkt. Die klinische Beobachtung der Probanden unmittelbar nach der Geburt zeigte individuell ausgeprägte

6. Diskussion

erythematöse Hautveränderungen lokal oder über das gesamte Integument verteilt, was mit den Messungen mittels Chromametrie (a^* -Werte) bestätigt werden konnte. Die Haut der Neugeborenen erschien klinisch trocken und rau. Teilweise waren eine Schuppung oder Fissuren zu verzeichnen. Auch hier existierten individuelle Unterschiede in Ausprägung und Lokalisation. Die Ergebnisse der Messungen mit dem Corneometer unterstützen die klinische Beobachtung, dass die Neugeborenenhaut unmittelbar nach der Geburt trocken und rau ist. Im Studienverlauf kam es zu einem Abfall des Irritationsscores. Auch klinisch zeigte sich eine deutliche Verbesserung des Hautbildes, was durch die Ergebnisse der hautphysiologischen Messungen unterstützt wird. Keines der beiden Pflegeprodukte führte zu einer Irritation. Durch die Anwendung der Pflegecreme konnte keine Beschleunigung der Abnahme des klinischen Irritationsscores im Studienverlauf induziert werden. Als positiv zu bewerten ist die Tatsache, dass die Anwendung der Pflegeprodukte im Studienverlauf nicht zu einer Zunahme von Erythem, Schuppung oder Fissuren führten. Folglich ist die Anwendung der beiden Pflegeprodukte unbedenklich und kann für die Pflege der Neugeborenenhaut empfohlen werden. Bei der Bewertung irritativer Hautveränderungen mittels klinischem Irritationsscore ist darauf zu achten, dass die Bewertung der Ausprägung von Erythemen, Schuppung oder Fissuren zu jedem der Untersuchungszeitpunkte bei jedem Probanden möglichst durch denselben trainierten Untersucher erfolgt. Die Bewertung der Ausprägung folgt in der Beurteilung den individuellen Kriterien des Untersuchers. Mehrere Untersucher können den Grad der Ausprägung leicht unterschiedlich einschätzen und somit zu unterschiedlichen Ergebnissen führen. In der hier vorliegenden Studie wurde darauf geachtet, dass alle Probanden im gesamten Studienverlauf durch denselben trainierten Untersucher klinisch untersucht wurden, um aussagekräftige und reproduzierbare Punktwerte zu erhalten.

6.2. Multiphotonen-in vivo-Mikroskop

Die Ergebnisse der Messungen mit dem Multiphotonen-Lasertomograph der Firma JenLab sollen als Ausblick und Anregung für zukünftige Studien an Neugeborenen dienen, da im Rahmen dieser Arbeit aufgrund der Messungen an nur einem Probanden zu wenig Daten erhoben wurden. Es waren bisher die ersten Messungen, die an einem Neugeborenen mit diesem Gerät durchgeführt wurden. Aufgrund dessen ist es von

6. Diskussion

entscheidender Bedeutung, Folgestudien zu überdenken und ggf. zu realisieren. Es existieren bereits zahlreiche Studien, die an Erwachsenen mit diesem Gerät durchgeführt wurden. In Studien von Koehler et al. wurden in den Jahren 2006 und 2008 Untersuchungen an Erwachsenen durchgeführt. Es wurden die dermalen Faseranteile von Kollagen und Elastin von verschiedenen Altersgruppen bestimmt, um Aussagen über den Prozess der Hautalterung treffen zu können. (Koehler et al. 2006; Koehler et al. 2008) Im Verlauf der Neugeborenenstudie kam es bei einem Probanden sowohl zu einer Zunahme des dermalen Kollagengehaltes als auch zu einer Zunahme des dermalen Elastingehaltes in der postnatalen Periode. Dies führt zu der Annahme, dass die Entwicklung des dermalen Fasergehaltes bei der Geburt noch nicht abgeschlossen ist. Innerhalb der ersten Lebenswochen kommt es mutmaßlich zu einer Zunahme und folglich zu einer vollständigen Entwicklung des dermalen Faseranteils von Kollagen und Elastin. Bezüglich dieser Thematik gibt es bisher weder Studien noch aktuelle Literatur, die diese Ergebnisse bestätigen oder ggf. widerlegen könnten. Im Rahmen weiterer Studien an Neugeborenen mittels des Multiphotonen-in vivo-Tomographen der könnte man, die in der hier vorliegenden Studie neu gewonnenen Erkenntnisse evtl. genauer spezifizieren. Dadurch könnten explizite Aussagen bezüglich der Entwicklung des dermalen Fasergehaltes von Kollagen und Elastin in der postnatalen Periode getroffen werden. Weiterhin könnten die Ergebnisse der Neugeborenen mit denen von Erwachsenen bezüglich des dermalen Faseranteils von Kollagen und Elastin verglichen werden. Entsprechen die dermalen Faseranteile nach vier Wochen mengenmäßig denen von Erwachsenen oder kommt es über die vier Wochen hinaus zu einer weiteren Zunahme des dermalen Elastin- und Kollagengehaltes?

Es soll nochmals darauf hingewiesen werden, dass die Messungen mit dem Multiphotonentomograph Pilotuntersuchen waren, die als Anregung für Folgestudien dienen sollen.

7. Schlussfolgerung

Der rasche Umgebungswechsel von Amnionflüssigkeit in eine trockene Umgebung bei der Geburt stellt die Haut eines Neugeborenen vor eine Herausforderung, denn noch nie zuvor erlebte Situationen „in utero“ muss die Haut unmittelbar nach der Geburt relativ schnell bewältigen. Zahlreiche Studien wurden in den letzten Jahren an Neugeborenen durchgeführt, um die Hautfunktionen zu beurteilen.

Folgende **Fragestellungen** sollten im Rahmen der hier vorliegenden Studie beantwortet werden:

1. Besteht bei Neugeborenen postnatal ein neutraler pH-Wert auf der Hautoberfläche?
2. Komm es zu einem Abfall des pH-Wertes in den sauren Bereich innerhalb der ersten Lebenswochen?
3. Besteht postnatal eine kompetente epidermale Barrierefunktion (TEWL)?
4. Wie entwickelt sich die Stratum corneum Hydratation postnatal?
5. Ist es möglich, die Entwicklung der Hautphysiologie postnatal mit einem Pflegeprodukt zu beeinflussen?
6. Führt die Anwendung des Pflegeproduktes zu Hautirritationen?

Im Studienverlauf ist es gelungen, die zu Beginn der Studie formulierten Fragestellungen zu beantworten.

Folgende **Schlussfolgerungen** können basierend auf den Messergebnissen der in der Neugeborenenstudie untersuchten Parameter getroffen werden:

1. Neugeborene besitzen postnatal einen nahezu neutralen pH-Wert auf ihrer Hautoberfläche.
2. Es kommt zu einem Abfall des pH-Wertes in den sauren Bereich innerhalb der ersten Lebenswochen.
3. Bereits bei der Geburt besitzen Neugeborene eine kompetente epidermale Barrierefunktion (TEWL).

7. Schlussfolgerung

- 4. Postnatal kommt es zu einem Anstieg der Stratum-corneum-Hydratation und zu einer sichtbaren Verbesserung des klinischen Hautbildes der Neugeborenen.**
- 5. Die Anwendung von speziellen Pflegeprodukten beschleunigt den postnatalen Anstieg der Stratum corneum Hydratation sowie zu einer Stabilisierung der epidermalen Barrierefunktion.**
Die Anwendung eines sauren Pflegeproduktes (pH 5,5) führte zu keiner Beschleunigung der Entwicklung des sauren Stratum corneum pH-Wertes.
- 6. Die Anwendung der Pflegeprodukte führte zu keinen Hautirritationen und kann für die Pflege der Neugeborenenhaut empfohlen werden.**

Folgende Ergebnisse der hier vorliegenden Studie können durch Ergebnisse von anderen Studien gestützt werden: Neugeborene besitzen bereits bei der Geburt eine effektive epidermale Barriere, der pH-Wert ist bei der Geburt annähernd neutral ist und fällt erst im Verlauf der ersten Lebenswochen in den sauren Bereich ab, die Stratum corneum Hydratation kurz nach der Geburt relativ niedrig ist und sich erst innerhalb der ersten Lebenswochen normalisiert. Von der Haut eines Neugeborenen weiß man, dass sie relativ empfindlich gegenüber Irritationen ist. Dies ist jedoch nicht ursächlich durch eine ineffektive Barrierefunktion bedingt, denn in allen Studien wurde anhand der TEWL-Messungen gezeigt, dass auch die Neugeborenenhaut eine effektive basale epidermale Barriere besitzt. In der Studie von Yosipovitch et al. wurde darauf hingewiesen, dass obwohl die TEWL-Werte auf allen Körperstellen niedrig waren, möglicherweise andere Faktoren bezogen auf die Stratum-corneum-Funktion, wie bspw. der pH-Wert oder die Stratum corneum Hydratation, das irritative Potential von Verbindungen auf der Neugeborenenhaut erhöhen. (Yosipovitch et al. 2000) Genau diese zwei Komponenten der Stratum corneum Funktion sind von großem Interesse und werden beurteilt, wenn Hautpflegeprodukte und topisch applizierte Medikamente für Neugeborene bewertet werden. Zusätzlich spielen diese Parameter bei der Bewertung praktischer Guidelines bezüglich der Pflege der Neugeborenenhaut eine Rolle. Im Hinblick auf den initial erhöhten pH-Wert der Neugeborenenhaut wird empfohlen, dass eine Anwendung alkalischer Seifen und Waschmittel vermieden werden sollte, denn dies könnte zu einer Inhibition des Stabilisierungsprozesses der epidermalen Barrierefunktion sowie zu einer Irritation des protektiven physiologischen Säureschutzmantels führen. (Yosipovitch et al. 2000) Basierend auf den Ergebnissen

7. Schlussfolgerung

der Neugeborenenstudie unter Betrachtung der Beeinflussung der Hautphysiologie und der Entwicklung des Säureschutzmantels durch die Anwendung eines sauren Pflegeproduktes, lässt sich schlussfolgern, dass ein derartiges Produkt die physiologische Entwicklung des Säureschutzmantels innerhalb der Neugeborenenperiode unterstützt. Die antimikrobielle Funktion des Säureschutzmantels (Begrenzung der Kolonisation der pathogenen Flora und Förderung der normalen mikrobiellen Flora) und seine Bedeutung für das Gleichgewicht der Permeabilitätsbarriere für eine normale Stratum-corneum-Integrität (*Fluhr et al. 2004*) kann möglicherweise durch ein derartiges Pflegeprodukt beeinflusst werden. Abweichungen oder Störungen pH-abhängiger epidermaler Funktionen, wie der antimikrobiellen Barriere, des Permeabilitätsgleichgewichtes und der Stratum-corneum-Integrität, haben ungünstige klinische Konsequenzen für Neugeborene. (*Fluhr et al. 2004*) Die Studie erarbeitete einen protektiven Ansatz für Neugeborene bezüglich der Entstehung dermatologischer Erkrankungen. Bezüglich der Entwicklung des Säureschutzmantels konnte, wie in der Studie gezeigt, kein beschleunigender Effekt des sauren Pflegeproduktes nachgewiesen werden. Diese Tatsache ist von großer Bedeutung, wenn man in Betracht zieht, dass das normale reife Neugeborene in den ersten Lebensmonaten zahlreichen umgebungsbedingten Chemikalien in Kontakt kommt. (*Cetta et al. 1991*) Wie von Hoath et al. bereits umrissen, ist eine Art Standardisierung erforderlich, um die epidermale Biologie und die empirische Praxis miteinander zu verbinden, um wissenschaftlich evidenz-basierte Guidelines für die Pflege der Neugeborenenhaut zu eruieren. (*Hoath und Narendran 2000*) Die Zunahme der Stratum corneum Hydratation, die Stabilisierung der epidermalen Barrierefunktion und die Tatsache, dass die Anwendung der Pflegecremes keine irritativen Hautveränderungen induzierte, führt zu der Schlussfolgerung, dass es empfehlenswert ist, derartige Produkte in der postnatalen Periode zu verwenden. Wir hoffen, dass die Untersuchungen in dieser Studie helfen werden, die Kenntnisse über die Pflege der Neugeborenenhaut zu erweitern. Interessant für Folgestudien bezüglich dieser Thematik, wäre die Idee über einen längeren Zeitraum Beobachtungen nach Anwendung derartiger Produkte durchzuführen. Dadurch können evtl. längerfristige Aussagen bezüglich der Hautphysiologie nach der Anwendung derartiger Pflegeprodukte getroffen werden. Bleibt nur noch zu untersuchen, ob darin ein Zusammenhang mit der Entstehung dermatologischer Erkrankungen zu erkennen ist.

7. Schlussfolgerung

Die Messungen und die Ergebnisse mit dem Multiphotonentomograph können wichtige Impulse für eventuelle Folgestudien beinhalten. Bezüglich des dermalen Fasergehaltes von Kollagen und Elastin bleiben zahlreiche Fragestellungen unbeantwortet, die in Folgestudien genauer untersucht und spezifiziert werden können.

8. Literatur- und Quellenverzeichnis

- Afsar, F.S. (2009). "Physiological skin conditions of preterm and term neonates." *Clin and Exp Derm* (in press).
- Agache, P., D. Blanc, et al. (1980). "Sebum levels during the first year of life." *Br J Dermatol* 103(6): 643-9.
- Aly, R., H. I. Maibach, et al. (1975). "Correlation of human in vivo and in vitro cutaneous antimicrobial factors." *J Infect Dis* 131(5): 579-83.
- Ament, W., J. R. Huizenga, et al. (1997). "Lactate and ammonia concentration in blood and sweat during incremental cycle ergometer exercise." *Int J Sports Med* 18(1): 35-9.
- Barker, N., J. Hadgraft, et al. (1987). "Skin permeability in the newborn." *J Invest Dermatol* 88(4): 409-11.
- Beare, J. M., E. A. Cheeseman, et al. (1958). "The pH of the skin surface of children with seborrhoeic dermatitis compared with unaffected children." *Br J Dermatol* 70(7): 233-41.
- Behne, M. J., J. W. Meyer, et al. (2002). "NHE1 regulates the stratum corneum permeability barrier homeostasis. Microenvironment acidification assessed with fluorescence lifetime imaging." *J Biol Chem* 277(49): 47399-406.
- Behrendt, H. and M. Green (1958). "Skin pH pattern in the newborn infant." *AMA J Dis Child* 95(1, Part 1): 35-41.
- Berardesca, E. (1997). EEMCO guidance for the assessment of stratum corneum hydration: electrical methods. *Skin Research and Technology*, 3: p. 126-132.
- Berardesca, E. and G. Borroni (1995). "Instrumental evaluation of cutaneous hydration." *Clin Dermatol* 13(4): 323-7.
- Berardesca, E. and H. I. Maibach (1990). "Transepidermal water loss and skin surface hydration in the non invasive assessment of stratum corneum function." *Derm Beruf Umwelt* 38(2): 50-3.
- Berardesca, E., F. Pirot, et al. (1998). "Differences in stratum corneum pH gradient when comparing white Caucasian and black African-American skin." *Br J Dermatol* 139(5): 855-7.
- Bibel, D. J., S. J. Miller, et al. (1989). "Antimicrobial activity of stratum corneum lipids from normal and essential fatty acid-deficient mice." *J Invest Dermatol* 92(4): 632-8.
- Braun-Falco, O. and H. C. Korting (1986). "[Normal pH value of human skin]." *Hautarzt* 37(3): 126-9.

8. Literatur- und Quellenverzeichnis

- Cartlidge, P. (2000). "The epidermal barrier." *Semin Neonatol* 5(4): 273-80.
- Cetta, F., G. H. Lambert, et al. (1991). "Newborn chemical exposure from over-the-counter skin care products." *Clin Pediatr (Phila)* 30(5): 286-9.
- Courage & Khazaka, 2003, Köln, Bedienungsanleitung Corneometer CM 825
- Courage & Khazaka, 2004, Köln, Bedienungsanleitung Tewameter TM 300
- Courage & Khazaka, 2005, Köln, Bedienungsanleitung Skin-pH-Meter, PH 905
- Cunio, R. L., H. I. Maibach, et al. (1977). "Skin barrier properties in the newborn. Transepidermal water loss and carbon dioxide emission rates." *Biol Neonate* 32(3-4): 177-82.
- Darmstadt, G. L. and J. G. Dinulos (2000). "Neonatal skin care." *Pediatr Clin North Am* 47(4): 757-82.
- Denda, M., J. Koyama, et al. (1993). "Age- and sex-dependent change in stratum corneum sphingolipids." *Arch Dermatol Res* 285(7): 415-7.
- Di Marzio, L., B. Cinque, et al. (1999). "Effect of the lactic acid bacterium *Streptococcus thermophilus* on ceramide levels in human keratinocytes in vitro and stratum corneum in vivo." *J Invest Dermatol* 113(1): 98-106.
- Diepgen, T. L., W. Sauerbrei, et al. (1996). "Development and validation of diagnostic scores for atopic dermatitis incorporating criteria of data quality and practical usefulness." *J Clin Epidemiol* 49(9): 1031-8.
- Eberlein-König, B., T. Schafer, et al. (2000). "Skin surface pH, stratum corneum hydration, trans-epidermal water loss and skin roughness related to atopic eczema and skin dryness in a population of primary school children." *Acta Derm Venereol* 80(3): 188-91.
- Eichenfield, L. F. and C. A. Hardaway (1999). "Neonatal dermatology." *Curr Opin Pediatr* 11(5): 471-4.
- Elias, P. M. (2005). "Stratum corneum defensive functions: an integrated view." *J Invest Dermatol* 125(2): 183-200.
- Elias, P. M., B. E. Brown, et al. (1979). "Localization and composition of lipids in neonatal mouse stratum granulosum and stratum corneum." *J Invest Dermatol* 73(5): 339-48.
- Elsner P. (1994). Chromatometry: Hardware, measuring principles, and standardization of measurements. In: Beradesca E, Elsner P, Maibach H. *Bioengineering of the Skin: Cutaneous blood flow and erythema*. Boca Raton: CRC Press; 347-352

8. Literatur- und Quellenverzeichnis

- Elsner P. (1992). Funktion und Erhalt der Hautbarriere. Pharmazeutische Zeitung; 49: Suppl. 4-12.
- Emery, M. M., A. A. Hebert, et al. (1991). "The relationship between skin maturation and electrical skin impedance." J Dermatol Sci 2(5): 336-40.
- Evans, N. J. and N. Rutter (1986). "Development of the epidermis in the newborn." Biol Neonate 49(2): 74-80.
- Fairley, J. A. and J. E. Rasmussen (1983). "Comparison of stratum corneum thickness in children and adults." J Am Acad Dermatol 8(5): 652-4.
- Fischer T, Greif C, Wigger-Alberti W, Elsner P. (1998). "Instrumentelle Methoden zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Kosmetika." Acta Derm Venerol; 24:243-250.
- Fluhr, J.W., Darlenski R., et al. (2009). " Functional skin adaption in infancy - almost complete but not fully competent." Exp Dermatol (in press).
- Fluhr, J. W. (2008). "How to explore the epidermal barrier." Nouv Dermatol; 27: 195-200
- Fluhr, J. W. (2003). Stratum corneum pH als Regulator der epidermalen Barrierefunktion, Habilitationsschrift. FSU Jena.
- Fluhr, J. W., M. J. Behne, et al. (2004). "Stratum corneum acidification in neonatal skin: secretory phospholipase A2 and the sodium/hydrogen antiporter-1 acidify neonatal rat stratum corneum." J Invest Dermatol 122(2): 320-9.
- Fluhr, J. W., D. Crumrine, et al. (2005). "Topical liver x receptor activators accelerate postnatal acidification of stratum corneum and improve function in the neonate." J Invest Dermatol 125(6): 1206-14.
- Fluhr J.W., Elias PM. (2002). Stratum corneum (SC) pH: formation and function of the "acid mantle". Exog Dermatol; 1: 163-75.
- Fluhr, J. W., K. R. Feingold, et al. (2006). "Transepidermal water loss reflects permeability barrier status: validation in human and rodent in vivo and ex vivo models." Exp Dermatol 15(7): 483-92.
- Fluhr, J. W., M. Gloor, et al. (1999). "Glycerol accelerates recovery of barrier function in vivo." Acta Derm Venereol 79(6): 418-21.
- Fluhr, J. W., J. Kao, et al. (2001). "Generation of free fatty acids from phospholipids regulates stratum corneum acidification and integrity." J Invest Dermatol 117(1): 44-51.
- Fluhr, J. W., O. Kuss, et al. (2001). "Testing for irritation with a multifactorial approach: comparison of eight non-invasive measuring techniques on five different irritation types." Br J Dermatol 145(5): 696-703.

8. Literatur- und Quellenverzeichnis

- Fluhr, J. W., M. Mao-Qiang, et al. (2004). "Functional consequences of a neutral pH in neonatal rat stratum corneum." *J Invest Dermatol* 123(1): 140-51.
- Fluhr, J. W., S. Pfisterer, et al. (2000). "Direct comparison of skin physiology in children and adults with bioengineering methods." *Pediatr Dermatol* 17(6): 436-9.
- Fox, C., D. Nelson, et al. (1998). "The timing of skin acidification in very low birth weight infants." *J Perinatol* 18(4): 272-5.
- Fritsch P., 2009, Dermatologie und Venerologie: Lehrbuch und Atlas. Springer Verlag, 3. Aufl., Deutschland, 4-42
- Frosch, P. J. and A. M. Kligman (1979). "The soap chamber test. A new method for assessing the irritancy of soaps." *J Am Acad Dermatol* 1(1): 35-41.
- Fullerton, A., T. Fischer, et al. (1996). "Guidelines for measurement of skin colour and erythema. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis." *Contact Dermatitis* 35(1): 1-10.
- Gfatter, R., P. Hackl, et al. (1997). "Effects of soap and detergents on skin surface pH, stratum corneum hydration and fat content in infants." *Dermatology* 195(3): 258-62.
- Giusti, F., A. Martella, et al. (2001). "Skin barrier, hydration, and pH of the skin of infants under 2 years of age." *Pediatr Dermatol* 18(2): 93-6.
- Green, M. and H. Behrendt (1973). "Sweating responses of neonates to local thermal stimulation." *Am J Dis Child* 125(1): 20-5.
- Hanau, A., M. Stucker, et al. (2003). "[Noninvasive diagnosis of skin functions]." *Hautarzt* 54(12): 1211-23.
- Harpin, V. A. and N. Rutter (1983). "Barrier properties of the newborn infant's skin." *J Pediatr* 102(3): 419-25.
- Hoath, S. B. and V. Narendran (2000). "Adhesives and emollients in the preterm infant." *Semin Neonatol* 5(4): 289-96.
- Hoath, S.B., Pickens W.L. et al. (2006). "The biology of vernix caseosa." *J Invest Dermatol* 126(3): 319-333.
- Hoeger, P. H. (2005), Kinderdermatologie: Differenzialdiagnostik und Therapie bei Kindern und Jugendlichen. Schattauer Verlag, 1.Aufl., Deutschland, 2-15
- Hoeger, P. H. and C. C. Enzmann (2002). "Skin physiology of the neonate and young infant: a prospective study of functional skin parameters during early infancy." *Pediatr Dermatol* 19(3): 256-62.
- Holbrook, K. A. (1983). "The biology of human fetal skin at ages related to prenatal diagnosis." *Pediatr Dermatol* 1(2): 97-111.

8. Literatur- und Quellenverzeichnis

- Holleran, W. M., Y. Takagi, et al. (1993). "Processing of epidermal glucosylceramides is required for optimal mammalian cutaneous permeability barrier function." *J Clin Invest* 91(4): 1656-64.
- Hurt, C. M., K. Hanley, et al. (1995). "Cutaneous lipid synthesis during late fetal development in the rat." *Arch Dermatol Res* 287(8): 754-60.
- Jacobson, T. M., K. U. Yuksel, et al. (1990). "Effects of aging and xerosis on the amino acid composition of human skin." *J Invest Dermatol* 95(3): 296-300.
- JenLab GmbH, handbook Dermalnspect, Klinik für Dermatologie und Allergologie FSU Jena
- Kalia, Y. N., L. B. Nonato, et al. (1998). "Development of skin barrier function in premature infants." *J Invest Dermatol* 111(2): 320-6.
- Karlsson, H., S. E. Hanel, et al. (1995). "Measurement of skin temperature and heat flow from skin in term newborn babies." *Acta Paediatr* 84(6): 605-12.
- Klinik für Dermatologie und Allergologie FSU Jena, Bilderarchiv Photograph der Klinik
- Koehler, M. J., S. Hahn, et al. (2008). "Morphological skin ageing criteria by multiphoton laser scanning tomography: non-invasive in vivo scoring of the dermal fibre network." *Exp Dermatol* 17(6): 519-23.
- Koehler, M. J., K. König, et al. (2006). "In vivo assessment of human skin aging by multiphoton laser scanning tomography." *Opt Lett* 31(19): 2879-81.
- König, K. (2008). "Clinical multiphoton tomography." *J Biophotonics* 1(1): 13-23.
- König, K., A. Ehlers, et al. (2006). "In vivo drug screening in human skin using femtosecond laser multiphoton tomography." *Skin Pharmacol Physiol* 19(2): 78-88.
- König, K. and I. Riemann (2003). "High-resolution multiphoton tomography of human skin with subcellular spatial resolution and picosecond time resolution." *J Biomed Opt* 8(3): 432-9.
- Krien, P. M. and M. Kermici (2000). "Evidence for the existence of a self-regulated enzymatic process within the human stratum corneum -an unexpected role for urocanic acid." *J Invest Dermatol* 115(3): 414-20.
- Landmann, L. (1984). "The epidermal permeability barrier. Comparison between in vivo and in vitro lipid structures." *Eur J Cell Biol* 33(2): 258-64.
- Lee, S. C., J. B. Lee, et al. (1999). "Expression of differentiation markers during fetal skin development in humans: immunohistochemical studies on the precursor proteins forming the cornified cell envelope." *J Invest Dermatol* 112(6): 882-6.

8. Literatur- und Quellenverzeichnis

- Leyden, J. J. and A. M. Kligman (1978). "The role of microorganisms in diaper dermatitis." *Arch Dermatol* 114(1): 56-9.
- Lin, R. L., L. L. Tinkle, et al. (2005). "Skin care of the healthy newborn." *Cutis* 75(1): 25-30.
- Lin, S. J., R. Wu, Jr., et al. (2005). "Evaluating cutaneous photoaging by use of multiphoton fluorescence and second-harmonic generation microscopy." *Opt Lett* 30(17): 2275-7.
- Lund, C. H., L. B. Nonato, et al. (1997). "Disruption of barrier function in neonatal skin associated with adhesive removal." *J Pediatr* 131(3): 367-72.
- Mao-Qiang, M., M. Jain, et al. (1996). "Secretory phospholipase A2 activity is required for permeability barrier homeostasis." *J Invest Dermatol* 106(1): 57-63.
- Marchini, G., S. Lindow, et al. (2002). "The newborn infant is protected by an innate antimicrobial barrier: peptide antibiotics are present in the skin and vernix caseosa." *Br J Dermatol* 147(6): 1127-34.
- Minolta. (1995). *Bedienungsanleitung Chromameter CR 300*, Ahrensburg.
- Ohman, H. and A. Vahlquist (1994). "In vivo studies concerning a pH gradient in human stratum corneum and upper epidermis." *Acta Derm Venereol* 74(5): 375-9.
- Ohman, H. and A. Vahlquist (1998). "The pH gradient over the stratum corneum differs in X-linked recessive and autosomal dominant ichthyosis: a clue to the molecular origin of the "acid skin mantle"?" *J Invest Dermatol* 111(4): 674-7.
- Parra, J. L. and M. Paye (2003). "EEMCO guidance for the in vivo assessment of skin surface pH." *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 16(3): 188-202.
- Pierard, G. E. (1998). "EEMCO guidance for the assessment of skin colour." *J Eur Acad Dermatol Venereol* 10(1): 1-11.
- Pinnagoda, J., R. A. Tupker, et al. (1990). "Guidelines for transepidermal water loss (TEWL) measurement. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis." *Contact Dermatitis* 22(3): 164-78.
- Puhvel, S. M., R. M. Reisner, et al. (1975). "Analysis of lipid composition of isolated human sebaceous gland homogenates after incubation with cutaneous bacteria. Thin-layer chromatography." *J Invest Dermatol* 64(6): 406-11.
- Rawlings, A. V., I. R. Scott, et al. (1994). "Stratum corneum moisturization at the molecular level." *J Invest Dermatol* 103(5): 731-41.
- Rogers, J., C. Harding, et al. (1996). "Stratum corneum lipids: the effect of ageing and the seasons." *Arch Dermatol Res* 288(12): 765-70.

8. Literatur- und Quellenverzeichnis

- Rogiers, V. (2001). "EEMCO guidance for the assessment of transepidermal water loss in cosmetic sciences." *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 14(2): 117-28.
- Rothman S. (1954). "Insensible water loss." Chicago, The University of Chicago Press.
- Rutter, N. (2000). "Clinical consequences of an immature barrier." *Semin Neonatol* 5(4): 281-7.
- Rutter, N. and D. Hull (1979). "Water loss from the skin of term and preterm babies." *Arch Dis Child* 54(11): 858-68.
- Saijo, S. and H. Tagami (1991). "Dry skin of newborn infants: functional analysis of the stratum corneum." *Pediatr Dermatol* 8(2): 155-9.
- Schmid, M. H. and H. C. Korting (1995). "The concept of the acid mantle of the skin: its relevance for the choice of skin cleansers." *Dermatology* 191(4): 276-80.
- Schmid-Wendtner, M. H. and H. C. Korting (2006). "The pH of the skin surface and its impact on the barrier function." *Skin Pharmacol Physiol* 19(6): 296-302.
- Schmuth, M., M. Q. Man, et al. (2000). "Permeability barrier disorder in Niemann-Pick disease: sphingomyelin-ceramide processing required for normal barrier homeostasis." *J Invest Dermatol* 115(3): 459-66.
- Schwarz, W., K. Langer, et al. (1986). "Distribution of urocanic acid in human stratum corneum." *Photodermatol* 3(4): 239-40.
- Scott IR, Harding CR. (2000). "Physiological effects of occlusion-filaggrin retention.(abstr) *Dermatology*; 773: 1993)
- Seidenari, S. and G. Giusti (1995). "Objective assessment of the skin of children affected by atopic dermatitis: a study of pH, capacitance and TEWL in eczematous and clinically uninvolved skin." *Acta Derm Venereol* 75(6): 429-33.
- Smith, H. R., M. Rowson, et al. (2004). "Intra-individual variation of irritant threshold and relationship to transepidermal water loss measurement of skin irritation." *Contact Dermatitis* 51(1): 26-9.
- Takagi, Y., E. Kriehuber, et al. (1999). "Beta-glucocerebrosidase activity in mammalian stratum corneum." *J Lipid Res* 40(5): 861-9.
- Takiwaki, H. and J. Serup (1994). "Measurement of color parameters of psoriatic plaques by narrow-band reflectance spectrophotometry and tristimulus colorimetry." *Skin Pharmacol* 7(3): 145-50.
- Thueson, D. O., E. K. Chan, et al. (1998). "The roles of pH and concentration in lactic acid-induced stimulation of epidermal turnover." *Dermatol Surg* 24(6): 641-5.

8. Literatur- und Quellenverzeichnis

- Thune, P., T. Nilsen, et al. (1988). "The water barrier function of the skin in relation to the water content of stratum corneum, pH and skin lipids. The effect of alkaline soap and syndet on dry skin in elderly, non-atopic patients." *Acta Derm Venereol* 68(4): 277-83.
- Tollin, M., T. Jagerbrink, et al. (2006). "Proteome analysis of vernix caseosa." *Pediatr Res* 60(4): 430-4.
- Traupe, H. Hamm, H. (1999). *Paediatric Dermatologie*. Springer Verlag, 1.Aufl., Deutschland, 1-29.
- Tupker, R. A. (2003). "Prediction of irritancy in the human skin irritancy model and occupational setting." *Contact Dermatitis* 49(2): 61-9.
- Tupker, R. A., C. Willis, et al. (1997). "Guidelines on sodium lauryl sulfate (SLS) exposure tests. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis." *Contact Dermatitis* 37(2): 53-69.
- Visscher, M. O., R. Chatterjee, et al. (2000). "Changes in diapered and nondiapered infant skin over the first month of life." *Pediatr Dermatol* 17(1): 45-51.
- Visscher, M.O., PhD V. Narendran, et al. (2005). "Vernix Caseosa in Neonatal Adaptation." *J Perinatol*. 25(7):440-6.
- Wilhelm, K. P., A. B. Cua, et al. (1991). "Skin aging. Effect on transepidermal water loss, stratum corneum hydration, skin surface pH, and casual sebum content." *Arch Dermatol* 127(12): 1806-9.
- www.medizinfo.de/hautundhaar/anatomie/hautschichten.htm (download am: 04.11.2008, 16.35 Uhr)
- www.3.bp.blogspot.com/_yk6aOqvPf0/Sb4WutU0TbI/AAAAAAAAAQQ/f8OSXTAbpGo/s320/Skinlayers.png (download am: 24.06.2009, 10.27 Uhr)
- www.dermatology.about.com/od/anatomy/ss/sc_anatomy.htm (download am: 25.06.2009, 15.49 Uhr)
- www.jenlab.de/products.25.0.html (download am: 04.11.2008, 11.10 Uhr)
- www.jenlab.de/fileadmin/user/DermaInspect (download am: 04.11.2008, 11.15 Uhr)
- www.sares.at/index.php?id=266 (download am: 08.11.2008, 17.29 Uhr)
- Yosipovitch, G., A. Maayan-Metzger, et al. (2000). "Skin barrier properties in different body areas in neonates." *Pediatrics* 106(1 Pt 1): 105-8.
- Yosipovitch, G., G. L. Xiong, et al. (1998). "Time-dependent variations of the skin barrier function in humans: transepidermal water loss, stratum corneum hydration, skin surface pH, and skin temperature." *J Invest Dermatol* 110(1): 20-3.

8. Literatur- und Quellenverzeichnis

Zlotogorski, A. (1987). "Distribution of skin surface pH on the forehead and cheek of adults." Arch Dermatol Res 279(6): 398-401.

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	: Anatomischer Aufbau der Haut	S. 4
Abbildung 2	: Zelllagen der Epidermis	S. 5
Abbildung 3	: Aufbau Stratum corneum	S. 9
Abbildung 4	: Messprinzip Tewameter	S. 24
Abbildung 5	: Längsschnitt Sondenkopf Tewameter	S. 26
Abbildung 6	: Tewameter-Messung/ PC- Bild Tewameter-Messung	S. 28
Abbildung 7	: Messprinzip Corneometer	S. 30
Abbildung 8	: Corneometer-Messung	S. 31
Abbildung 9	: Chromameter Cr 300 Fa. Minolta	S. 34
Abbildung 10	: CIE Lab-Farbsystem	S. 36
Abbildung 11	: Messung mit dem pH-Meter	S. 38
Abbildung 12	: Multiphotonen-Laser-Tomograph Fa. JenLab GmbH	S. 45
Abbildung 13	: Strahlenverlauf Multiphotonen-Laser-Tomograph	S. 45
Abbildung 14	: Messung Multiphotonen-Tomograph	S. 46
Abbildung 15	: Tewametrie-Ergebnisse (unbehandelt)	S. 50
Abbildung 16	: Tewametrie-Ergebnisse (Vergleich unbehandelt/behandelt)	S. 51
Abbildung 17	: Corneometer-Ergebnisse (unbehandelt)	S. 52
Abbildung 18	: Corneometer-Ergebnisse (unbehandelt/behandelt)	S. 53
Abbildung 19	: Chromametrie-Ergebnisse a*-Werte (unbehandelt)	S. 54
Abbildung 20	: Chromametrie-Ergebnisse a*-Werte (unbehandelt/behandelt)	S. 55
Abbildung 21	: Chromametrie-Ergebnisse L*-Werte (unbehandelt)	S. 56
Abbildung 22	: Chromametrie-Ergebnisse L*-Werte (unbehandelt/behandelt)	S. 57
Abbildung 23	: pH-Metrie-Ergebnisse (unbehandelt)	S. 58
Abbildung 24	: pH-Metrie-Ergebnisse (Vergleich unbehandelt/behandelt)	S. 59
Abbildung 25	: Irritationsscore-Ergebnisse (unbehandelt)	S. 60
Abbildung 26	: Irritationsscore-Ergebnis (Vergleich unbehandelt/behandelt)	S. 61
Abbildung 27	: Kollagengehalt im Studienverlauf	S. 62
Abbildung 28	: Elastingehalt im Studienverlauf	S. 63
Abbildung 29	: Entwicklung relativer Kollagengehalt über Studienzeitraum	S. 63
Abbildung 30	: SAAID-Index Entwicklung über Studienzeitraum	S. 64

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 : Inhaltsstoffe Testsubstanzen	S. 22
Tabelle 2 : Darstellung des Studienablaufs	S. 43
Tabelle 3 : Übersicht soziographische Daten	S. 49
Tabelle 4 : ANOVA über die Gruppen Chroma a*	S. 55
Tabelle 5 : ANOVA über die Gruppen Chroma L*	S. 57
Tabelle 6 : ANOVA über die Gruppen Irritationsscore	S. 61

11. Anhang

11.1. Tabellen mit Einzelmesswerten

Tabellenverzeichnis Anhang

Tabelle A1 : Darstellung der soziographischen Daten von allen Probanden

Tabelle A2 : Darstellung der gemessenen Einzelwerte für den transepidermalen Wasserverlust von allen Probanden über den gesamten Studienzeitraum (unbehandelt/behandelt)

Tabelle A3 : Darstellung der gemessenen Einzelwerte für die Stratum corneum Hydratation von allen Probanden über den gesamten Studienzeitraum (unbehandelt/behandelt)

Tabelle A4 : Darstellung der gemessenen Einzelwerte für die Hautrötung (a*-Werte) von allen Probanden über den gesamten Studienzeitraum (unbehandelt/behandelt)

Tabelle A5 : Darstellung der gemessenen Einzelwerte für die Helligkeit der Haut (L*-Werte) von allen Probanden über den gesamten Studienzeitraum (unbehandelt/behandelt)

Tabelle A6 : Darstellung der gemessenen Einzelwerte für den pH-Wert der Haut von allen Probanden über den gesamten Studienzeitraum (unbehandelt/behandelt)

Tabelle A7 : Darstellung der Einzelpunktwerte des klinischen Irritationsscores von allen Probanden über den gesamten Studienzeitraum (unbehandelt/behandelt)

Tabellen Anhang Einzelmesswerte:

Tabelle A1: Soziographische Daten

Prob.Nr.	Produkt	Alter [Tg]	Geschlecht	TF UA	TF UA_K	TF 3 OA_K	Temperatur [°C]	Luftfeuchtigkeit [%]
1	A	7	männlich	re.	li.	re.	24	43
4	A	6	männlich	re.	li.	li.	23	39
5	A	3	weiblich	li.	re.	re.	24	42
7	A	6	weiblich	li.	re.	re.	24	49
10	A	4	männlich	li.	re.	re.	24	48
12	A	7	weiblich	re.	li.	li.	22	37
14	A	7	weiblich	li.	re.	re.	22	39
17	A	3	weiblich	re.	li.	li.	23	34
19	A	2	weiblich	li.	re.	re.	24	31
20	A	2	männlich	re.	li.	li.	22	31
22	A	6	weiblich	li.	re.	re.	x	x
24	A	4	weiblich	li.	re.	re.	23	29
26	A	7	männlich	li.	re.	re.	24	25
2	B	4	weiblich	re.	li.	re.	23	40
3	B	4	weiblich	li.	re.	re.	24	43
6	B	6	männlich	li.	re.	re.	23	45
8	B	4	weiblich	re.	li.	li.	23	45
9	B	9	weiblich	re.	li.	li.	23	45
11	B	7	männlich	li.	re.	re.	21	41
13	B	6	männlich	li.	re.	re.	21	40
15	B	7	männlich	re.	li.	li.	22	38
16	B	2	männlich	li.	re.	re.	23	35
18	B	2	weiblich	re.	li.	li.	22	34
21	B	2	männlich	li.	re.	re.	23	28
23	B	1	weiblich	re.	li.	li.	24	30
25	B	2	weiblich	re.	li.	li.	24	33

Legende:

Proband	Probandennummer
Produkt	Creme A oder B
TF UA	Testfeld Unterarm
TF UA_K	Testfeld Unterarm Kontrolle
TF OA_K	Testfeld Oberarm Kontrolle
li.	links
re.	rechts

Proband	Probandennummer
Produkt	Creme A oder B
Aw UA	Ausgangswert Unterarm
Aw UA_K	Ausgangswert Unterarm Kontrolle
Aw OA_K	Ausgangswert Oberarm Kontrolle
W n2W UA	Wert nach 2 Wochen Unterarm
W n2W UA_K	Wert nach 2 Wochen Unterarm Kontrolle
W n4W UA	Wert nach 4 Wochen Unterarm
W n4W UA_K	Wert nach 4 Wochen Unterarm Kontrolle

x	Eltern haben Studie abgebrochen
y	Messungen waren nicht durchführbar

11. Anhang

Tabelle A2: Einzelmesswerte Transepidermaler Wasserverlust

Prob.Nr.	Produkt	Aw UA		Aw UA_K		Aw OA_K		W n2w UA		W n2w UA_K		W n4w UA		W n4w UA_K	
1	A	6,9	5,8	12,6	9,9	5,9	5,6	13,6	16,3	9,9	7,8	20,8	21,5	12,7	12,9
4	A	4,4	4,6	9,8	9,7	7,8	8,1	13,8	13,4	11,9	12,5	14	12	8,5	9,6
5	A	10,9	11,1	14,3	12,4	13,1	14,1	4,9	4,8	6,2	6,4	4	4,2	6,9	7,2
7	A	7,9	7,6	6,3	5,4	6,9	6,1	5,8	5,9	4,8	5	4,7	5	4,7	4,9
10	A	5,9	6,1	6,3	6,4	16,8	17	5,2	5,4	7,4	8,1	2,9	3,2	3,7	3,9
12	A	7,7	8,3	6	5,8	9,1	9,6	5,5	8,2	5,1	5,3	4,5	5,4	6	5,4
14	A	9,1	13,1	13,5	13,3	y	y	5,6	5,2	3,9	4,4	5,8	6,3	5,7	6,1
17	A	4,7	5	5,5	5,9	4,5	5,2	4,7	4,8	6,2	6,3	5,9	6,6	5,3	5,1
19	A	7,5	7,4	8,7	8,9	7,7	7,3	4,7	4,3	6,8	6,9	3	3,1	6,3	5,8
20	A	6,3	6,4	8,5	8,8	4,5	4,6	6,2	6,9	5,5	5,4	4,4	4,8	5,8	5,9
22	A	5,1	4,7	5,3	4,7	7,4	7,5	x	x	x	x	x	x	x	x
24	A	5,1	5,3	4,3	4,4	9,3	9,5	4,9	4,8	3,1	3,4	6,8	7,1	7,9	7,1
26	A	7,8	8,5	7,8	8	3,7	2,9	6,8	7,2	9,1	9,7	3,9	3,1	5	5,1
2	B	16,8	16,1	18,1	14	13,7	15,8	15,7	16,1	15,8	15,6	4,4	4,5	5,6	5,7
3	B	11,6	17,2	18,1	17,6	12,8	11,6	6,9	7,4	4,1	4,5	12,1	12,4	5,6	6
6	B	5,3	5,1	4,4	5,3	6,1	5,9	12,7	13	8,6	8,9	4,5	6,2	5,5	5,9
8	B	4,7	4,8	5,3	4,9	7,2	7,4	4,9	5,1	5,2	5	1,6	2	5,3	5,1
9	B	3,9	4,3	4,9	5,1	6,7	6,8	3,1	3	3,7	3,4	6,4	6,6	8,3	8,4
11	B	4,9	4,8	7,9	7,4	5,3	5,7	3,3	3,6	4,2	4,5	2,6	2,7	2,2	2,4
13	B	5,3	4,8	7	4,8	4,2	4,5	4,4	5	2,3	3	10,9	10,4	12,2	12,8
15	B	7,1	7,2	5,4	5,3	11,7	12,4	7,9	8,6	8,1	7,9	7,8	8,2	5,7	5,8
16	B	6,7	6,9	7,2	7,6	8,3	7,9	6,4	6,8	3,8	4,3	5,9	6,2	5,2	5,5
18	B	6,2	6,4	5,4	5,5	5,1	6,6	3,9	4,3	6,5	6,9	5,9	6,5	4,4	4,5
21	B	7,2	7,5	5,3	5,5	5,9	6,1	5,4	4,8	5,4	6,1	7,3	6,7	6,1	6
23	B	6,7	6,9	5,5	5,6	13,5	14,1	7,9	7,7	4,7	5,5	4,1	4,7	9,6	9,8
25	B	6,9	7,4	7	6,7	5,4	5,7	6,4	6,7	4,3	4,5	6,2	5,8	6,3	6,5

Tabelle A3: Einzelmesswerte Stratum corneum Hydratation

Prob.Nr.	Produkt	Aw UA			Aw UA_K			Aw OA_K			W n2w UA			W n2w UA_K			W n4w UA			W n4w UA_K		
1	A	24,8	25,6	25,1	26,1	25,9	26,2	25,3	25,0	28,3	35,3	35,0	37,2	30,9	33,2	34,0	54,1	51,3	51,9	54,5	44,0	53,6
4	A	22,1	19,6	21,1	32,5	26,5	24,6	35,3	36,4	34,4	40,6	37,4	37,4	29,4	41,1	33,1	47,4	51,2	45,2	48,1	53,3	50,7
5	A	25,3	24,9	27,2	30,5	36,5	40,4	36,1	39,1	37,5	40,8	39,8	40,6	33,6	29,0	33,1	51,4	53,3	56,1	56,7	52,9	51,8
7	A	24,4	21,9	24,8	33,4	28,7	34,0	36,3	34,4	45,7	55,4	59,9	62,2	55,1	58,8	56,6	53,6	57,7	59,0	45,0	49,4	52,3
10	A	23,4	24,8	23,4	40,0	38,3	24,4	33,5	35,3	34,9	43,7	45,7	48,5	44,5	44,1	42,8	51,0	53,0	52,9	43,0	41,9	39,5
12	A	23,3	22,8	22,1	20,3	20,3	22,2	38,8	39,8	40,0	42,9	45,8	43,1	37,2	37,0	40,2	51,2	53,2	53,8	44,0	46,0	51,3
14	A	21,8	22,8	23,3	17,3	20,2	19,9	y	y	y	49,4	47,5	47,0	42,6	45,6	44,3	51,6	52,8	55,5	51,1	52,8	51,1
17	A	20,6	22,6	20,5	21,8	21,9	20,8	25,8	23,5	28,6	53,9	51,6	55,7	32,6	34,8	33,5	44,7	44,5	44,8	52,8	57,3	57,5
19	A	27,2	27,9	27,6	33,4	31,3	38,0	32,1	31,9	33,8	32,6	32,6	34,9	29,2	33,6	29,7	39,2	40,9	41,1	25,0	25,5	24,4
20	A	17,0	18,6	18,2	17,6	18,2	18,6	24,4	23,4	25,1	53,2	47,4	47,0	33,7	24,8	32,4	47,7	47,8	52,1	40,9	43,7	39,4
22	A	14,0	14,4	13,6	16,8	16,3	16,9	24,0	25,7	25,9	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
24	A	14,5	14,8	15,7	15,1	16,0	16,5	24,7	22,9	25,2	35,1	36,7	36,3	25,5	25,9	25,5	52,7	49,2	46,3	33,5	34,2	37,3
26	A	17,2	18,6	18,7	14,8	15,3	18,6	27,6	33,3	26,7	26,1	27,1	30,7	31,3	27,7	27,9	56,6	55,3	52,1	47,4	47,9	48,1
2	B	14,2	14,5	14,8	14,7	14,3	13,9	18,2	19,0	17,3	55,4	51,7	49,5	43,8	45,2	43,8	45,9	49,3	48,2	33,3	34,5	33,0
3	B	20,1	22,1	21,3	15,4	21,9	24,1	21,4	23,6	22,7	36,1	35,2	32,0	32,1	27,5	32,7	52,6	57,2	46,0	44,9	46,2	47,1
6	B	17,7	21,4	21,7	14,2	23,8	24,4	27,1	27,2	27,6	48,0	43,4	45,3	41,4	46,5	50,3	43,0	43,0	48,4	46,9	41,7	47,2
8	B	17,3	17,8	17,0	25,6	20,9	20,8	24,5	23,9	23,3	44,3	42,9	46,0	22,9	24,8	23,0	43,0	44,9	46,2	34,5	36,0	37,3
9	B	17,2	18,3	19,5	36,1	29,4	34,2	36,6	28,3	28,1	36,3	41,7	35,9	32,4	38,9	31,6	40,9	45,0	42,9	41,5	42,6	42,8
11	B	25,1	31,0	25,1	21,7	28,3	28,9	24,9	31,9	29,0	39,7	36,5	45,0	35,1	38,2	33,7	41,9	44,5	44,3	53,0	53,5	54,8
13	B	14,6	14,2	15,5	16,7	18,5	18,8	10,9	14,6	15,4	38,4	40,0	42,9	25,9	29,3	29,2	57,6	58,8	55,5	35,0	31,5	33,9
15	B	29,1	29,8	29,9	31,9	27,1	27,2	40,7	40,3	36,4	43,0	42,8	43,4	32,1	34,7	34,7	63,7	64,7	64,9	53,2	53,9	54,2
16	B	20,0	18,4	19,8	27,5	26,5	28,6	21,3	22,2	21,9	55,6	62,0	58,9	34,5	35,9	35,1	54,2	60,0	52,0	40,0	44,0	44,8
18	B	19,3	22,2	24,4	18,0	18,4	22,2	21,0	21,5	22,5	57,0	55,1	60,7	39,5	42,8	44,9	54,6	56,1	58,7	34,5	38,6	38,6
21	B	22,4	24,3	20,0	12,7	15,8	16,4	22,0	22,3	23,9	59,5	58,3	57,5	42,0	45,1	40,4	39,4	40,0	41,2	27,0	27,3	29,0
23	B	16,9	15,3	15,0	13,1	13,3	13,9	16,7	17,9	18,3	45,9	48,6	46,8	39,5	37,4	37,0	75,0	78,7	79,0	63,7	64,4	64,1
25	B	14,5	14,8	15,7	15,1	16,5	16,0	24,7	22,9	25,2	38,5	33,3	31,2	18,6	16,8	17,2	43,2	42,9	43,5	38,6	42,1	42,0

11. Anhang

Tabelle A4: Einzelmesswerte Chromametrie Hautrötung (a*-Wert)

Prob.Nr.	Produkt	Aw UA			Aw UA_K			Aw OA_K			W n2w UA			W n2w UA_K			W n4w UA			W n4w UA_K		
1	A	19,3	18,0	19,3	15,9	15,8	16,8	17,5	19,7	19,4	15,4	15,2	16,1	13,7	14,3	14,7	16,0	16,0	16,8	11,0	12,3	12,9
4	A	23,6	21,9	22,2	19,7	20,7	18,8	21,2	23,6	21,4	17,8	17,2	18,5	12,4	12,9	14,9	14,8	15,1	14,8	14,0	17,1	18,0
5	A	16,6	19,1	19,7	16,0	18,8	17,5	21,6	21,5	20,4	18,6	22,6	22,2	19,6	21,6	17,1	19,8	19,4	13,4	17,2	18,7	18,1
7	A	19,8	21,3	23,2	18,3	19,1	19,8	25,1	24,9	22,2	22,5	20,3	23,6	18,9	20,5	21,0	16,9	17,0	16,3	18,2	16,3	18,2
10	A	15,3	17,6	16,4	16,4	16,8	18,0	17,0	18,7	17,4	20,1	22,2	23,4	16,9	18,6	18,8	16,1	13,6	16,6	14,7	12,2	15,1
12	A	15,1	14,5	14,8	14,5	13,9	14,0	16,0	16,1	16,1	17,4	18,3	17,9	15,8	18,5	18,7	11,5	11,0	11,8	10,1	10,4	10,5
14	A	21,3	20,2	19,8	15,7	15,7	21,2	19,8	20,0	21,6	18,0	16,4	15,5	15,2	12,3	15,4	19,3	20,1	18,8	14,9	17,9	21,8
17	A	14,9	14,6	14,1	17,2	19,0	19,4	20,8	21,8	22,2	16,3	15,9	15,3	17,5	18,6	19,9	11,0	9,4	9,1	7,6	10,2	9,3
19	A	26,3	21,3	23,0	17,0	18,5	19,2	23,6	22,6	24,9	11,7	10,5	11,0	17,1	18,1	12,5	11,2	8,2	10,0	14,0	14,5	16,1
20	A	19,0	19,6	19,7	23,2	21,7	22,3	20,9	23,3	25,0	12,2	12,5	13,8	15,8	14,2	13,1	17,9	20,8	20,2	18,8	15,3	15,7
22	A	20,5	19,0	20,1	13,7	11,9	15,6	16,5	12,7	17,1	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
24	A	12,5	12,1	10,7	11,2	10,8	11,0	12,4	10,0	10,6	21,0	18,3	19,5	17,7	17,6	17,4	16,3	19,9	17,8	18,0	17,2	16,9
26	A	20,6	23,0	20,9	23,7	27,4	24,4	22,4	21,5	22,4	17,7	20,4	20,8	16,7	17,6	22,4	14,5	14,0	14,6	14,0	15,0	12,1
2	B	12,4	15,4	15,7	14,8	10,3	15,0	21,7	15,6	13,0	19,0	13,1	14,8	18,4	17,9	16,8	13,3	17,3	16,4	17,5	15,8	17,2
3	B	14,1	18,9	18,7	17,8	17,6	18,0	22,0	22,6	20,6	20,3	23,0	23,6	19,1	22,9	23,2	16,5	19,3	20,4	13,8	16,5	19,9
6	B	15,2	11,8	12,3	16,3	19,8	18,1	17,5	18,7	17,3	15,4	17,7	17,5	16,3	17,6	17,9	18,7	18,0	19,4	16,9	19,4	20,9
8	B	18,1	17,2	18,6	18,9	18,6	23,6	18,8	18,5	18,8	17,3	19,6	19,6	17,5	20,0	20,6	16,4	17,3	17,4	17,5	18,9	19,5
9	B	15,1	14,3	15,9	15,1	17,6	16,3	22,5	20,66	15,7	19,7	14,8	20,9	16,1	16,9	14,4	13,1	14,2	13,7	10,9	11,4	14,8
11	B	21,0	21,0	21,6	23,6	28,3	25,5	26,7	27,8	25,4	18,7	18,7	17,3	17,9	18,1	17,5	13,7	15,1	15,7	15,4	19,3	17,2
13	B	22,7	19,9	21,5	24,1	23,6	23,4	26,4	27,5	27,6	19,9	23,0	23,6	27,9	27,5	29,2	16,4	17,0	17,5	16,9	19,6	21,3
15	B	20,7	21,1	23,0	13,8	19,2	16,9	15,9	17,4	19,0	13,4	15,0	14,6	13,8	14,0	17,9	15,5	15,3	15,0	14,5	15,3	15,4
16	B	16,8	16,8	17,5	12,5	15,9	16,2	16,8	17,4	17,9	23,2	21,0	20,4	20,3	21,8	21,8	17,1	15,5	16,5	17,9	19,2	19,5
18	B	15,9	12,8	13,6	13,7	15,4	17,8	17,3	19,8	19,9	15,4	18,1	16,8	17,3	15,6	16,1	12,6	20,5	20,6	14,2	15,5	17,4
21	B	19,1	19,7	19,3	21,5	19,7	19,4	19,8	19,9	20,5	14,9	11,1	16,2	17,6	17,8	15,6	13,8	14,2	13,4	14,9	14,3	14,3
23	B	16,0	17,4	17,1	25,1	24,7	23,8	23,2	24,8	25,9	15,0	14,5	14,5	19,8	18,5	16,2	14,5	10,9	13,2	15,4	13,6	14,5
25	B	16,0	16,6	18,5	10,9	11,7	12,9	16,5	17,3	16,5	12,9	13,2	14,3	14,7	16,6	17,8	12,6	10,7	11,0	11,9	12,1	12,5

Tabelle A5: Einzelmesswerte Chromametrie Helligkeit der Haut (L*-Werte)

Prob.nr.	Produkt	Aw UA			Aw UA_K			Aw OA_K			W n2w UA			W n2w UA_K			W n4w UA			W n4w UA_K		
1	A	59,9	58,3	62,3	63,4	64,5	64,0	63,0	61,9	62,8	65,5	65,7	64,8	65,7	65,8	65,4	65,0	65,2	65,4	69,2	67,9	68,3
4	A	57,7	60,4	60,9	60,9	59,8	59,6	58,0	57,1	59,6	63,2	64,1	62,8	66,0	66,9	65,0	64,9	64,6	65,2	64,0	63,4	62,2
5	A	63,7	61,2	61,9	62,2	62,5	62,8	58,0	58,4	59,6	60,1	59,4	60,0	60,2	60,2	62,2	58,9	60,1	66,5	61,3	60,4	61,0
7	A	61,0	60,1	59,4	62,7	61,5	62,1	57,4	59,5	58,6	59,4	60,2	57,9	59,1	58,4	59,0	64,2	63,9	64,3	61,6	59,0	60,4
10	A	66,0	63,0	63,5	64,1	64,5	60,2	48,4	56,2	60,1	60,1	59,9	58,8	64,0	62,5	62,6	65,4	67,5	65,8	66,6	69,0	66,9
12	A	64,4	65,6	66,1	66,3	66,1	65,6	61,1	57,9	56,4	63,1	63,1	63,9	64,2	63,4	62,9	66,3	67,1	67,4	67,6	67,8	68,1
14	A	57,5	54,6	60,7	64,2	62,6	62,0	59,9	54,9	54,8	61,0	60,5	64,7	65,0	63,4	63,0	63,6	62,8	62,4	63,9	55,4	60,0
17	A	56,9	59,3	57,1	60,5	59,3	57,1	57,1	58,5	58,2	64,2	66,3	65,0	65,8	59,9	62,5	69,7	70,8	71,3	70,9	70,3	70,9
19	A	49,5	52,7	52,0	60,8	58,2	57,4	50,0	52,3	50,5	66,0	66,6	65,8	61,6	61,2	64,0	67,9	69,2	68,3	65,7	65,2	64,2
20	A	63,8	61,7	63,7	58,0	58,8	59,7	51,8	55,3	56,9	64,7	62,1	62,3	62,3	62,4	66,4	64,6	61,1	61,3	62,2	63,2	63,3
22	A	63,3	62,6	63,8	66,8	54,2	65,0	64,3	66,5	64,9	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
24	A	66,4	65,9	64,9	65,4	63,5	65,0	65,6	66,3	66,2	60,9	61,3	61,5	60,9	62,2	63,7	62,5	60,1	61,5	60,2	62,3	62,6
26	A	61,2	60,2	61,7	60,9	58,1	59,8	55,2	56,0	58,9	65,0	62,5	62,1	65,1	57,6	61,7	66,0	66,9	67,3	67,0	67,0	68,6
2	B	60,3	62,3	61,8	61,5	62,1	62,1	54,4	60,6	58,7	61,0	65,3	62,9	60,4	62,6	60,4	65,5	62,7	62,4	64,1	64,1	62,5
3	B	60,9	60,4	60,5	60,5	61,3	61,3	57,6	58,1	59,0	61,1	60,3	59,1	62,7	60,8	58,7	64,1	62,9	61,7	66,9	64,5	62,5
6	B	59,1	62,9	63,5	63,0	58,8	61,3	61,0	59,5	60,3	63,9	62,8	62,1	65,4	63,5	63,5	63,5	62,3	62,6	54,4	62,7	60,2
8	B	63,1	63,0	62,6	61,4	61,8	59,1	62,3	60,6	62,6	62,9	60,8	60,8	61,0	59,3	59,6	63,2	62,2	61,8	63,3	61,8	61,2
9	B	67,1	67,0	66,3	65,7	63,3	64,6	62,7	60,8	65,7	62,4	66,2	61,7	63,6	64,2	64,9	68,8	67,3	67,6	69,3	62,5	67,0
11	B	56,1	55,3	53,4	52,7	54,9	57,5	56,7	56,4	57,9	59,5	60,1	61,0	59,1	59,1	60,9	61,3	59,1	61,8	63,5	60,7	61,5
13	B	57,7	56,2	57,0	53,9	51,8	55,3	55,1	52,8	52,2	62,1	59,7	57,6	56,4	56,1	54,2	63,2	62,4	62,0	63,8	56,9	61,4
15	B	60,8	61,3	60,0	63,6	60,8	61,7	53,3	62,7	61,6	65,7	64,9	66,2	64,7	63,8	62,7	65,6	66,1	66,3	67,1	66,8	66,9
16	B	60,7	57,4	59,8	53,1	52,6	48,1	58,3	59,5	58,6	56,2	61,9	60,2	60,7	54,7	58,7	65,0	65,1	65,4	64,2	64,7	64,3
18	B	63,2	66,2	65,6	67,0	65,9	64,5	60,3	54,7	56,9	62,4	62,1	63,8	63,6	64,4	63,4	54,6	62,8	63,2	65,6	64,9	64,9
21	B	58,7	59,5	59,7	57,8	58,9	60,2	60,5	62,7	60,5	64,2	66,7	64,2	65,7	63,4	65,4	65,1	65,0	65,6	63,5	62,3	62,4
23	B	64,8	63,2	62,5	57,6	56,6	57,9	54,0	55,6	54,5	65,2	64,8	64,6	61,5	61,9	61,4	64,1	67,5	66,1	64,7	65,9	65,1
25	B	64,8	64,7	63,1	66,6	66,5	65,7	64,7	62,6	63,8	68,0	63,0	66,3	65,4	64,3	63,7	67,8	69,5	68,9	68,3	67,6	67,3

Tabelle A6: Einzelmesswerte pH-Metrie

Prob.Nr.	Produkt	Aw UA			Aw UA_K			Aw OA_K			W n2w UA			W n2w UA_K			W n4w UA			W n4w UA_K		
1	A	6,5	6,6	6,6	6,5	6,5	6,5	6,6	6,6	6,6	6,4	5,7	5,8	5,5	5,5	6,0	6,2	5,8	5,4	5,8	5,2	5,5
4	A	5,3	5,8	6,0	5,4	5,6	5,6	5,6	5,7	5,7	6,3	6,1	6,2	5,7	5,6	5,6	5,6	5,3	5,2	4,7	4,6	4,7
5	A	6,8	6,3	6,3	6,3	6,3	6,4	6,4	6,2	6,2	6,1	5,8	5,9	5,8	5,8	5,8	6,4	6,0	5,7	5,9	5,7	5,5
7	A	5,6	5,7	5,5	5,8	5,3	5,3	5,2	5,2	5,3	6,3	5,9	5,5	5,5	5,4	5,4	5,7	5,6	5,7	5,4	5,2	5,1
10	A	6,3	6,1	6,1	5,8	5,7	5,9	5,9	6,0	6,0	5,1	5,2	5,1	5,9	5,4	5,2	6,0	5,6	5,5	5,1	5,0	4,9
12	A	6,1	6,5	6,4	6,1	6,5	6,4	6,6	6,1	6,4	6,3	6,0	5,9	5,7	5,4	5,3	6,7	6,3	6,0	6,0	5,8	5,7
14	A	6,6	6,4	6,4	6,9	6,6	6,6	y	y	y	5,3	5,4	5,3	6,1	5,8	5,9	5,5	5,4	5,3	5,0	4,9	5,0
17	A	6,4	6,8	5,9	6,0	6,2	6,4	5,5	6,0	5,2	5,8	5,7	5,6	5,1	5,1	5,1	5,4	5,4	5,4	5,3	5,2	5,2
19	A	6,2	6,4	6,4	6,4	6,6	6,4	6,1	6,1	6,1	6,1	6,1	6,0	5,3	5,4	5,3	5,5	5,6	5,6	5,5	5,2	5,1
20	A	6,3	6,3	6,4	6,5	6,4	6,6	6,0	5,9	6,0	6,2	6,1	6,0	5,7	5,4	5,4	6,1	6,0	6,0	5,8	5,5	5,5
22	A	6,6	6,3	6,2	6,7	6,5	6,4	6,7	6,7	6,7	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
24	A	5,8	5,6	5,5	6,4	6,2	6,2	5,8	5,5	5,5	6,1	6,1	6,1	5,6	5,4	5,4	6,0	6,0	6,0	5,6	5,5	5,5
26	A	6,2	6,1	6,0	6,4	6,0	6,0	6,0	6,0	5,9	5,9	5,9	5,9	5,9	5,6	5,6	5,4	5,4	5,4	5,1	5,0	5,0
2	B	7,1	7,0	6,9	6,3	6,8	7,0	7,0	6,9	6,8	5,6	6,1	6,2	6,8	5,8	5,7	6,6	6,3	6,2	5,9	5,5	5,6
3	B	6,8	6,9	6,8	6,7	6,7	6,7	6,6	6,5	6,5	5,9	5,7	5,8	5,8	5,2	5,2	5,5	5,7	6,1	5,8	5,6	5,5
6	B	5,4	5,3	5,2	5,3	5,2	5,2	5,5	5,4	5,4	6,1	6,0	5,9	5,4	5,2	5,0	6,4	5,9	5,7	5,3	5,3	5,2
8	B	6,7	6,7	6,8	6,3	6,2	6,3	6,4	6,6	6,7	5,8	6,0	6,0	6,1	5,6	5,7	5,6	5,7	5,8	5,6	5,4	5,4
9	B	6,2	6,1	6,0	6,1	6,1	6,1	6,4	6,3	6,2	6,2	6,1	6,1	5,9	5,8	5,8	5,6	5,5	5,3	5,0	5,2	5,2
11	B	6,5	6,3	6,2	6,3	5,8	5,5	5,9	5,9	6,1	6,1	6,1	6,1	5,5	5,3	5,4	6,2	5,8	5,7	5,2	5,1	5,2
13	B	6,7	6,6	6,7	6,2	6,3	6,2	6,4	6,6	6,6	6,3	6,2	6,1	5,7	5,6	5,7	6,7	6,3	6,3	5,5	5,1	5,1
15	B	6,0	5,9	5,9	6,2	6,1	6,2	6,1	5,6	5,9	4,9	4,8	4,9	5,5	5,5	5,3	5,4	5,4	5,3	5,0	5,1	5,0
16	B	6,8	6,8	6,8	6,3	6,8	6,9	6,8	6,7	6,8	5,7	5,7	5,7	5,4	5,1	5,1	5,8	5,8	5,8	5,2	5,4	5,4
18	B	6,5	6,6	6,6	6,3	6,4	6,2	6,2	6,3	6,5	6,0	5,9	5,9	5,8	5,8	5,5	5,4	5,2	5,2	4,4	5,0	4,8
21	B	7,0	6,8	6,8	7,0	6,8	6,7	7,1	7,2	7,2	6,5	6,4	6,6	5,9	5,8	5,8	6,1	6,2	6,2	5,8	5,6	5,7
23	B	6,1	6,0	6,0	5,9	5,9	6,0	6,0	5,9	5,7	6,1	6,0	5,9	5,5	5,3	5,2	5,2	5,2	5,4	5,5	5,3	5,2
25	B	5,9	5,8	5,8	6,4	6,3	6,2	6,1	5,8	5,9	6,7	6,7	6,6	6,8	6,7	6,5	6,5	6,4	6,4	5,7	5,5	5,5

11. Anhang

Tabelle A7: Einzelpunktwerte klinischer Irritationsscore

Prob.Nr.	Produkt	Ery.UA (Aw)	S.UA (Aw)	F.UA (Aw)	Ery.UA_K(Aw)	S.UA_K (Aw)	F.UA_K (Aw)	Ery.OA_K (Aw)	S.OA_K (Aw)	F.OA_K (Aw)
1	A	0,5	2	0	0,5	2	0	0,5	2	0
4	A	0	0	1,5	0	0	1,5	0	0	1,5
5	A	1	0	0	1	0	0	0	0	0
7	A	0	0,5	0	0	0,5	0	0	0,5	0
10	A	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	A	0	0	0	0	0	0	0	0	0,5
14	A	0	2,5	0,5	0	2,5	0,5	0	2,5	0,5
17	A	0	0,5	0	0	0,5	0	0	0,5	0
19	A	0,5	0,5	0	0,5	0,5	0	0,5	0,5	0
20	A	0	0,5	0	0	0,5	0	0	0,5	0
22	A	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24	A	0	0	0	0	0	0	0	0	0
26	A	0,5	0,5	0	0,5	0,5	0	0,5	0,5	0
2	B	0,5	2	1	0,5	2	1	0,5	2	2
3	B	0,5	0	0	0,5	0	0	0,5	0	0
6	B	0	0	0,5	0	0	0	0	0	0
8	B	0	0	1	0	0	1	0	0	1
9	B	0	1,5	0	0	1,5	0	0	1,5	0
11	B	0	1,5	0	0	1,5	0	0	1,5	0
13	B	1	1	1	2	1,5	1	2	1,5	1
15	B	0	0	0	0	0	0	0	0	0
16	B	0	0,5	0	0	0,5	0	0	0	0
18	B	0,5	0,5	0	0,5	0	0	0,5	0	0,5
21	B	0	0	0	0	0	0	0	0	0
23	B	1	1	0,5	1	1	0,5	1	1	0,5
25	B	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Ery.UA n2W	S.UA n2W	F.UA n2W	Ery.UA_K n2W	S.UA_K n2W	F.UA_K n2W	Ery.UA n4W	S.UA n4W	F.Ua n4W	Ery.UA_K n4W	S.UA_K n4W	F.UA_K n4W
0	0	0	0	1	0	0	0	0	0,5	0	0
0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,5	0,5	0	0,5	0,5	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0,5	0	0	0,5	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0,5	0	0	0	0	0	0,5	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
0,5	0,5	0	0,5	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,5	0	0,5
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0,5	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0,5	0	0	0,5	0	0	0	0	0	0
0	0,5	0	0	1,5	0	0	0	0	0	0	0
0,5	0	0	0,5	0	0	0	0	0	0	0	0
0,5	0,5	0	1	1,5	0	0	0	0	0	0,5	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
0	0,5	0	0	0,5	0	0	0	0	0,5	0,5	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0,5	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

11. Anhang

Legende:

Proband		Probandennummer
Produkt		Creme A oder B
Ery.UA	(Aw)	Erythem Unterarm (Ausgangswert)
S.UA	(Aw)	Schuppung Unterarm (Ausgangswert)
F.UA	(Aw)	Fissuren Unterarm (Ausgangswert)
Ery.UA_K	(Aw)	Erythem Unterarm Kontrolle (Ausgangswert)
S.UA_K	(Aw)	Schuppung Unterarm Kontrolle (Ausgangswert)
F.UA_K	(Aw)	Fissuren Unterarm Kontrolle (Ausgangswert)
Ery.OA_K	(Aw)	Erythem Oberarm Kontrolle (Ausgangswert)
S.OA_K	(Aw)	Schuppung Oberarm Kontrolle (Ausgangswert)
F.OA_K	(Aw)	Fissuren Oberarm Kontrolle (Ausgangswert)
Ery.UA	n2W	Erythem Unterarm nach 2 Wochen
S.UA	n2W	Schuppung Unterarm nach 2 Wochen
F.UA	n2W	Fissuren Unterarm nach 2 Wochen
Ery.UA_K	n2W	Erythem Unterarm Kontrolle nach 2 Wochen
S.UA_K	n2W	Schuppung Unterarm Kontrolle nach 2 Wochen
F.UA_K	n2W	Fissuren Unterarm Kontrolle nach 2 Wochen
Ery.UA	n4W	Erythem Unterarm nach 4 Wochen
S.UA	n4W	Schuppung Unterarm nach 4 Wochen
F.UA	n4W	Fissuren Unterarm nach 4 Wochen
Ery.UA_K	n4W	Erythem Unterarm Kontrolle nach 4 Wochen
S.UA_K	n4W	Schuppung Unterarm Kontrolle nach 4 Wochen
F.UA_K	n4W	Fissuren Unterarm Kontrolle nach 4 Wochen

x Eltern haben Studie abgebrochen

11.2. Studienmaterialien

11.2.1. Probandenrekrutierung

Verzeichnis

B1 : Flyer für werdende Eltern Außenseite

B2 : Flyer für werdende Eltern Innenseite

11.2.2. Studiendurchführung

Verzeichnis

- C1** : Aufklärungsbogen Studiendurchführung
- C2** : Einwilligungserklärung Studiendurchführung
- C3** : Aufklärung Messungen Multiphotonen-in vivo-Mikroskop
- C4** : Einwilligung Messungen Multiphotonen-in vivo-Mikroskop
- C5** : Randomisierungsliste
- C6** : CRF mit Erlanger Atopiescore und Irritationsscore
- C7** : Dokumentationsbogen für Eltern der Probanden
- C8** : Ethikvotum

Universitätsklinikum Jena

Klinik für Dermatologie und dermatologische Allergologie

Qualitäts-zertifiziert nach DIN EN ISO 9001:2000



Direktor
Prof. Dr. med. P. Elsner

Erfurter Strasse 35
D-07743 Jena

Hautphysiologisches
Labor

Telefon: 0 36 41 · 93 74 31
E-Mail:
Nancy.Schmidt@med.uni-jena.de



Liebe werdende Eltern,

Sie erwarten in wenigen Tagen/Wochen Ihren Nachwuchs.

Wir möchten mit diesem Schreiben Ihr Interesse für eine Studie wecken, die an der Universitätshautklinik Jena vorbereitet wird.

Die Studie beschäftigt sich mit der Haut von Neugeborenen.

Es geht bei der Studie um Untersuchungen zur Entwicklung des Säureschutzmantels der Neugeborenenhaut nach der Geburt. Bei Neugeborenen bildet sich ein der Haut des Erwachsenen ähnlicher Säurepuffer erst allmählich aus.

Verschiedene Pflegeprodukte für Babys können Auswirkungen auf die Entwicklung des Puffers nehmen. In unserer Studie geht es darum, eine speziell für Babys entwickelte Pflege lotion in ihren Auswirkungen auf den Säureschutzmantel zu überprüfen und dabei einen Vergleich mit einer handelsüblichen Lotion vorzunehmen. 4 Wochen lang wird das entsprechende Produkt 2 x täglich auf einem Unterarm angewendet. Zu Studienbeginn und nach 2 und 4 Wochen wird die Haut des Kindes beurteilt. Es werden verschiedene Meßgrößen erfasst:

- der Wasserverlust der Haut (Tewametric)
- die Feuchtigkeit der Haut (Corneometrie)
- die Rötung der Haut (Chromametrie)
- der pH-Wert der Haut (pH-Metrie).

Die Messungen sind völlig schmerzfrei und dauern nur einige Sekunden. Es werden dafür kleine Sonden von außen auf die Haut aufgesetzt. Außerdem erfolgt eine klinische Beurteilung der Haut (visueller Score). Es werden bei einigen Kindern auch Untersuchungen mit dem Multiphotonen-*in vivo*-Mikroskop zur

Darstellung der Mikroanatomie und die Bestimmung der Freisetzungskinetik proinflammatorischer Entzündungsparameter durchgeführt.

Wir suchen für die Studie interessierte Eltern, die einer Teilnahme ihres Kindes an unserer Studie zustimmen. Innerhalb der ersten Lebenswoche Ihres Kindes beginnt die Studie. Dabei erfolgt eine enge Zusammenarbeit zwischen der Universitätskinderklinik und der Universitätskinderhautklinik.

Wenn Sie Interesse an einer Teilnahme Ihres Kindes haben oder Sie uns noch Fragen stellen möchten, wenden Sie sich bitte an:

Arzthelferin N. Schmidt:

nancy.schmidt@med.uni-jena.de, Tel: 03641/937431

Dr. M. Breternitz:

Maria.breternitz@med.uni-jena.de, Tel. Mo+Mi: 03641/937390

Wir freuen uns auf die Zusammenarbeit mit Ihnen und Ihrem Kind und wissen es zu schätzen, dass Sie im Interesse der Wissenschaft zu dem Aufwand, der mit der Studienteilnahme einhergeht, bereit sind.



universitätsklinikum Jena · Postfach · 07740 Jena

Universitätsklinikum Jena

Klinik für Dermatologie und dermatologische Allergologie

Qualitäts-zertifiziert nach DIN EN ISO 9001:2000

Direktor
Prof. Dr. med. P. ElsnerErfurter Strasse 35
D-07743 JenaHautphysiologisches Labor
Frau N. Schmidt
Frau S. Zimmermann

Telefon: 0 36 41 · 93 7431

E-Mail:
Nancy.Schmidt@med.uni-jena.de

Aufklärungsbogen für die Eltern der Teilnehmer an der Studie „Untersuchung der Auswirkungen einer sauren Baby lotion auf die postnatale Entwicklung des Säurepuffers der Haut von Neugeborenen. Prospektive, randomisierte Doppel-Blind-Studie.“

Liebe Eltern,

Sie haben Interesse geäußert, Ihr Kind an der Studie „Untersuchung der Auswirkungen einer sauren Baby lotion auf die postnatale Entwicklung des Säurepuffers der Haut von Neugeborenen. Prospektive, randomisierte Doppel-Blind-Studie.“ teilzunehmen zu lassen. Mit diesem Aufklärungsbogen möchten wir Sie genau über den Versuchsablauf informieren. Wir stehen Ihnen jedoch auch jederzeit gerne persönlich zur Verfügung, wenn Sie weitere Fragen haben.

(1) Zweck der Untersuchung

Hauptziel der Untersuchungen ist es, zu überprüfen, wie sich eine neu entwickelte Baby lotion auf die Entwicklung des Säurepuffers der Haut von Neugeborenen auswirkt. Dabei erfolgt der Vergleich mit einer handelsüblichen Pflegecreme.

Durch die Untersuchungen sollen neue Erkenntnisse über die Entwicklung des Säurepuffers der Haut gewonnen werden. Mit diesen Erkenntnissen könnten Produkte entwickelt werden, die noch besser auf die Säuglingshaut abgestimmt sind. Wird der Säureschutzmantel durch ein Produkt schneller aufgebaut, liegt eher eine verbesserte Abwehrfunktion vor als ohne die Wirkung des Produktes.

(2) Dauer der Untersuchung

Die Dauer der Studie beträgt 4 Wochen. Sie tragen 2 x täglich bei Ihrem Kind das entsprechende Pflegeprodukt auf **einem** Unterarm auf. Der andere Unterarm wird nicht behandelt und dient als Kontrolle. Nach 2 Wochen und nach 4 Wochen finden Untersuchungen statt, pro Untersuchung an diesen Meßtagen planen Sie bitte ca. 60 min ein.

(3) Ablauf der Untersuchung:

Nach Erhebung des Atopiescores, der klinischen Untersuchung, Erhebung des Irritationsscores und dem Einschluß in die Studie sowie der Festlegung der Meßfelder wird die Haut ihres Kindes mittels von außen auf die Haut aufgelegter Messgeräte (Corneometer, pH-Meter, Chromameter, Tewameter) beurteilt. Bei 6 Probanden werden zusätzlich mit Hilfe einer Klebestreifenabrißmethode bestimmte Entzündungsparameter bestimmt (pro Feld 2 Abrisse, Sebutapes) und es findet eine Messung am Multiphotonen-*in vivo*-Mikroskop zur Darstellung der Mikroanatomie statt.

An diesem Tag und in den folgenden 4 Wochen wenden Sie in einer vorher festgelegten Art und Weise 2x täglich das entsprechende Produkt bei Ihrem Kind an.

Nach 2 und 4 Wochen werden die Messungen bzw. Untersuchungsverfahren wiederholt.

(4) Risiken der Untersuchung:

Bei der Anwendung der hautphysiologischen Meßverfahren treten keine Risiken auf, diese Messungen sind nicht invasiv. Die Klebestreifenabrisse sind minimal-invasiv und führen zu äußerst geringfügigen Veränderungen in Form der Entfernung der äußersten Hautschicht.

Für das Multiphotonen-*in vivo*-Mikroskop gilt, dass unter den gewählten Meßbedingungen keine schädigenden Auswirkungen auf das Gewebe zu erwarten sind. Dazu wurden zahlreiche Voruntersuchungen an Zellkulturen durchgeführt. Prinzipiell kann jedoch bei einer höheren einwirkenden Energie oder höheren Pulszahl der Laserlichtquelle eine Gewebeschädigung auftreten. Dabei sei jedoch darauf verwiesen, dass die Untersuchung nur bis in eine Tiefe von 0,2 mm reicht (der eingesetzte Laser dringt nur in die oberflächlichen Hautschichten ein). Die Untersuchung ist schmerzfrei. Es entstehen keine fühlbare Wärmebelastung und keine sichtbaren Veränderungen der Haut.

(5) Nutzen der Untersuchung für Sie und andere:

Hauptziel der Untersuchungen ist es, zu überprüfen, wie sich eine neu entwickelte Baby lotion auf die Entwicklung des Säurepuffers der Haut von Neugeborenen auswirkt. Dadurch werden Kenntnisse über dieses Produkt im Vergleich zu einem handelsüblichen Produkt gewonnen.

Wenn sich Vorteile dieses Produktes für die Entwicklung des Säuremantels der Haut Neugeborener ergeben, könnten das Konsequenzen für die Empfehlungen zur Säuglingspflege und die Therapie bestimmter Erkrankungen haben.

(6) Verwendete Materialien und Messgeräte:

Veränderungen der Hautoberfläche werden mit nicht-invasiven Messgeräten, dem Corneometer, dem Tewameter, dem pH-Meter und dem Chromameter gemessen. Es wird bei 6 Probanden die minimal-invasive Sebutape-Technik zur Bestimmung von Entzündungsparametern durchgeführt. Es kommt zum Einsatz des Multiphotonen-*in vivo*-Mikroskopes.

Sie bekommen von uns die entsprechende Creme zur 2x täglichen Anwendung am Unterarm. Außerdem erhalten Sie eine Packung „Baby Wash extra soft“. Wenn Sie Ihr Kind waschen oder baden, verwenden Sie bitte **ausschließlich** diese Waschlotion. Übrigens genügt ein Bad pro Woche bei Neugeborenen. Eine tägliche „Katzenwäsche“ mit feuchtem Waschlappen, eventuell mit etwas „Baby Wash extra soft“, ist in den ersten Lebenswochen völlig

Universitätsklinikum Jena

ausreichend. Im Windelbereich waschen/wischen Sie das Kind natürlich bei jedem Windelwechsel mit klarem Wasser (am besten keine Feuchttücher verwenden) ab.

(7) Ansprechpartner:

Wenn Sie Fragen haben zu dieser Untersuchung, wenden Sie sich bitte an den die Untersuchung durchführenden Assistenten bzw. Mitarbeiter:

Frau S. Zimmermann und Frau N. Schmidt
Klinik für Dermatologie und dermatologische Allergologie
Erfurter Str. 35
07740 Jena
Tel.: 03641/937431
Email: nancy.schmidt@med.uni-jena.de

(8) Abbruch der Teilnahme an der Untersuchung auf eigenen Wunsch:

Die Teilnahme Ihres Kindes an der Untersuchung ist vollkommen freiwillig. Wenn Sie sich entscheiden, die Teilnahme Ihres Kindes zu beenden, teilen Sie dies bitte dem Untersuchungsleiter oder dem Assistenzpersonal umgehend mit.

Es entstehen Ihrem Kind oder Ihnen daraus keine Nachteile für die weitere medizinische Behandlung.

Sie werden gebeten, sich an alle Anforderungen der Prüfarzte und des übrigen Studienpersonals zu halten und den Instruktionen (z.B. Pünktlichkeit bei den verabredeten Terminen) zu folgen. Bei Nichtbefolgen kann der Studienleiter die Teilnahme Ihres Kindes beenden und die Fahrtkostenentschädigung kürzen.

(9) Datenschutz

Die Daten, die im Zusammenhang mit dieser Studie erhoben werden, dienen nur der Auswertung der Ergebnisse und werden nicht an unbeteiligte Dritte weitergegeben.

Wenn die Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität ein positives Votum erteilt, gibt es keine die Studie betreffenden ethischen Bedenken.

(10) Zahl der Teilnehmer:

zwanzig (20)

(11) Fahrtkostenentschädigung:

Wenn Sie an der Studie bis zum Abschluss teilnehmen, erhält Ihr Kind bzw. erhalten Sie 50 € Fahrtkostenentschädigung. Sie erhalten diese erst **nach dem Abschluß der Studienteilnahme aller Probanden**. Der Zeitpunkt der Überweisung des Geldes kann sich **aufgrund der Studiendauer** und der Bearbeitungszeit durch die zuständige Verwaltungsabteilung daher **bis zu einigen Monaten verzögern**.

Wenn Sie die oben genannten Einzelheiten zu der Untersuchung verstanden haben und sich weiterhin zur Teilnahme Ihres Kindes bereit erklären, geben Sie bitte Ihre schriftliche Einwilligung auf der beigegeführten Erklärung.



Universitätsklinikum Jena · Postfach · 07740 Jena

Universitätsklinikum Jena

Klinik für Dermatologie und dermatologische Allergologie

Qualitäts-zertifiziert nach DIN EN ISO 9001:2000



Direktor
Prof. Dr. med. P. Elsner

Erfurter Strasse 35
D-07743 Jena

Hautphysiologisches Labor
Frau N. Schmidt
Frau S. Zimmermann

Telefon: 0 36 41 · 93 7431

E-Mail:
Nancy.Schmidt@med.uni-jena.de

Einwilligungserklärung

Ich wurde von über die Zielsetzung der Studie „**Untersuchung der Auswirkungen einer sauren Baby lotion auf die postnatale Entwicklung des Säurepuffers der Haut von Neugeborenen. Prospektive, randomisierte Doppel-Blind-Studie.**“ ausführlich schriftlich und mündlich informiert.

Die Durchführung der Untersuchung und die möglichen Risiken wurden in allen Einzelheiten besprochen. Ich hatte Gelegenheit, alle mich interessierenden Fragen zu stellen.

Ich bin darüber aufgeklärt, dass ich meine Zustimmung zur Teilnahme meines Kindes an dieser Studie jederzeit zurück nehmen und die Untersuchung jederzeit abbrechen kann, ohne daß meinem Kind oder mir daraus Nachteile entstehen.

Ich weiß, daß die Daten meines Kindes vertraulich und nur im Rahmen der Studie verwendet werden.

Eine Durchschrift des Aufklärungsbogens zur Studie habe ich erhalten.

Ich stimme der Teilnahme meines Kindes an der Studie zu.

Name des Studienteilnehmers (Druckschrift)

Datum

Unterschrift der Sorgeberechtigten des Studienteilnehmers (beide Elternteile!!!)

Unterschrift des Studienleiters/Assistenzpersonals

Datum



Universitätsklinikum Jena



Probandendaten/Aufkleber

Klinik für Dermatologie und dermatologische Allergologie

Prof. Dr. med. P. Elsner

Telefon: 03641- 937370

Telefax: 03641- 937418

Erfurter Straße 35
D-07743 Jena

E-Mail: elsner@derma.uni-jena.de
<http://www.derma.uni-jena.de>

Probandeninformation

Studie zum Vergleich der Auswirkungen von Sebapharma-Lotion mit handelsüblicher Creme auf die postnatale Entwicklung des Säurepuffers der Haut von Neugeborenen. Untersuchung mittels Multiphotonenlaser-Imaging

Das Lasersystem Derma-Inspect ist ein bildgebendes System, welches der optischen Untersuchung der Haut dient. Dabei kommt es zur Darstellung von unterschiedlich tiefen Hautschichten. Sich dort befindende Hautveränderungen werden von einem Laser zum Leuchten angeregt (Fluoreszenz). Das Fluoreszenzlicht wird gemessen und zur Darstellung hochauflösender Bilder verwendet. Das eingesetzte System dient lediglich der Bilderzeugung.

Wie wird die Messung durchgeführt?

Die Untersuchung erfolgt im Liegen. Der zu untersuchende Hautbereich wird mechanisch fixiert. Der Patient wird auf der Untersuchungsfläche an das Gerät geschoben und der Messkopf direkt auf dem zu untersuchenden Hautareal positioniert. Die Untersuchung dauert ca. 20 Minuten und erfolgt in einem abgedunkelten Raum. Es handelt sich um eine einmalige Untersuchung des entsprechenden Hautareals.

Mit welchen Komplikationen ist zu rechnen?

Bei der geplanten Untersuchung sind keine Nebenwirkungen bekannt. Der eingesetzte Laser dringt nur in die oberflächlichen Hautschichten ein. Die Untersuchung ist für den Patienten völlig schmerzfrei. Es entsteht keine fühlbare Wärmebelastung und keine sichtbare Veränderung der Haut.

Die Daten, die im Zusammenhang mit dieser Studie erhoben werden, dienen nur der Auswertung der Ergebnisse und werden nicht an unbeteiligte Dritte weitergegeben.

Wenn Sie die oben genannten Einzelheiten zu der Untersuchung verstanden haben und sich weiterhin zur Teilnahme Ihres Kindes bereit erklären, geben Sie bitte Ihre schriftliche Einwilligung auf der beigefügten Erklärung.



Universitätsklinikum Jena



Probandendaten/Aufkleber

Klinik für Dermatologie und dermatologische Allergologie

Prof. Dr. med. P. Elsner

Telefon: 03641- 937370

Telefax: 03641- 937418

Erfurter Straße 35
D-07743 Jena

E-Mail: elsner@derma.uni-jena.de
<http://www.derma.uni-jena.de>

Einverständniserklärung

**Studie zum Vergleich der Auswirkungen von Sebapharma-Lotion
mit handelsüblicher Creme auf die postnatale Entwicklung des
Säurepuffers der Haut von Neugeborenen.
Untersuchung mittels Multiphotonenlaser-Imaging**

Ich wurde von über die Zielsetzung der oben genannten Studie und Untersuchung ausführlich schriftlich und mündlich informiert. Die Durchführung der Untersuchung und die möglichen Risiken wurden in allen Einzelheiten besprochen. Ich hatte Gelegenheit, alle mich interessierenden Fragen zu stellen. Ich bin darüber aufgeklärt, dass ich meine Zustimmung zur Teilnahme meines Kindes an dieser Untersuchung im Rahmen der Studie jederzeit zurücknehmen und dass ich die Untersuchung jederzeit abbrechen kann, ohne dass meinem Kind oder mir daraus Nachteile entstehen.

Ich stimme der Teilnahme meines Kindes an der Untersuchung im Rahmen der Studie zu und werde mich an die Anweisungen des Untersuchungsleiters und seines Assistenzpersonals halten.

Name des Studienteilnehmers (Druckschrift)

Datum

Unterschrift der Eltern des Studienteilnehmers (**Beide Elternteile!!!**)

Unterschrift des Studienleiters

Ich bestätige, eine Kopie des Aufklärungsbogens erhalten zu haben.

Unterschrift der Eltern des Studienteilnehmers (**Beide Elternteile!!!**)

Randomisierungsschlüssel Säuglinge (Sebapharma)

Probanden- nummer	Unterarm	Produkt
1	re	A
2	re	B
3	li	B
4	re	A
5	li	A
6	li	B
7	li	A
8	re	B
9	re	B
10	li	A
11	li	B
12	re	A
13	li	B
14	li	A
15	re	B
16	li	B
17	re	A
18	re	B
19	li	A
20	re	A
21	li	B
22	li	A
23	re	B
24	li	A
25	re	B

re- Produktanwendung am Unterarm rechts, Kontrollfeld Unterarm links

li - Produktanwendung am Unterarm links, Kontrollfeld Unterarm rechts

A- Creme A

B- Creme B

Cave:

Produkt kann Sebapharma-Lotion (=Testprodukt) oder J&J-Creme (=handelsübliches Produkt) sein!



seit 1538

CASE REPORT FORM

Vergleich der Auswirkungen von Sebapharma-Lotion mit handelsüblicher Creme auf die postnatale Entwicklung des Säurepuffers der Haut von Neugeborenen. Prospektive, randomisierte Doppel-Blind-Studie.

Eingangsuntersuchung (Baseline-Werte)

Datum: _____

Aufklärung der Eltern des Probanden erfolgt

☐ ja ☐ nein

Einwilligungserklärung unterschrieben (beide Elternteile)

☐ ja ☐ nein**Einschlusskriterien:**

1. Schriftliche Einwilligungserklärung der Eltern zur Studienteilnahme ihres Kindes
☐ ja ☐ nein
2. Bereitschaft, sich an die Anweisungen der Mitarbeiter des Hautphysiologischen Labors zu halten
☐ ja ☐ nein
3. Alter: 2 bis 7 Tage (innerhalb der ersten Lebenswoche)
☐ ja ☐ nein
4. Gestationsalter: Geburt des Kindes nach der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche (keine Frühgeburt)
☐ ja ☐ nein
5. keine dermatologischen Erkrankungen (Haut und Schleimhäute)
☐ ja ☐ nein
6. keine anderweitigen Erkrankungen (Systemerkrankungen) → gesunde Neugeborene
☐ ja ☐ nein
7. keine Anwendung von Seifen, Badeölen, Schaum- oder Duschbädern oder Kosmetika wie Cremes, Lotionen oder Salben während der Studiendauer im Bereich der Unterarminnenseiten
☐ ja ☐ nein

Ausschlusskriterien:

1. bekannte Allergien gegen einen oder mehrere Inhaltsstoffe
☐ ja ☐ nein
2. wechselnde Lebensumstände bzw. Therapiemaßnahmen, die eine Beobachtung über den angegebenen Zeitraum nicht zulassen
☐ ja ☐ nein
3. topische Lokaltherapie
☐ ja ☐ nein
4. dermatologische Erkrankung
☐ ja ☐ nein
5. Systemerkrankung
☐ ja ☐ nein

Krankengeschichte der Familie (Hauterkrankungen) :

Probandennummer (Reihenfolge des Einschusses): _____

Probandeninitialen (Nachname, Vorname): _____

Probanden-Code (Einschluß-Nr. + Initialen) _____

Nummer im Hautphysiologischen Labor _____

Adresse: _____

Telefonnummer: _____

Geschlecht ☐ männlich ☐ weiblich

Datum: _____

Geburtsdatum: _____

Lebentag: _____

ursprünglicher Geburtstermin (laut Mutterpaß): _____

Name des Untersuchers (Druckschrift, Signatur): _____

Erlanger Atopiescore nach Diepgen - Kind

Atopische Familienanamnese (Verwandte 1. Grades)				
	nein	ja	k.A.	Erreichte Punkte
Ekzeme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2
Rhinitis/ Asthma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1

Atopische Eigenanamnese					
	nein	ja	k.A.	Punkte	Erreichte Punkte
Beugendekzem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-r	
Rhinitis/Konjunktivitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1	
Asthma allergicum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1	
Milchschorf	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1	
Juckreiz (verstärkt bei Schwitzen auf unbed. Haut)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3	
Textilunverträglichkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3	
Metalunverträglichkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1	
Photophobie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1	
Nahrungsmittelunverträglichkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-r	

Atopische Minimalformen (anamnestisch/klinisch)					
	nein	ja	k.A.	Punkte	Erreichte Punkte
Xerosis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3	
Otitis media/ekzem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2	
Sog. Dyshidrose/dyshidr. Handekzem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2	
Pityriasis alba	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2	
Sog. Winterfuß/Pulp. Sioca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2	
Brustwarzenekzem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2	
Perleche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1	

Atopische Stigmata:						
	nein	unklar	mäßig	stark	Punkte	Erreichte Punkte
Palmar Hyperlinearität	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2	
Hertoghe Zeichen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2	
Sog. „Dirty neck“	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2	
Keratosis pilaris	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1	
Doppelte Lidfalte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-r	
Periorbitale Verschattung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-r	
Pelzmützenförmiger Hauransatz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-r	

Dermales Neuovegetativum:					
	nein	ja	k.A.	Punkte	Erreichte Punkte
Weißer Dermographismus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3	
Akrozyanose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1	

Beurteilung Atopische Hautdiathese				
Punkte	%Anteil	Atopische Hautdiathese		
0-3	0	keine		
4-7	5	unwahrscheinlich		
8-9	34	unklar		
10-14	78	sicher		
15-19	97	sicher		
>20	100	sicher		

4

Erlanger Atopiescore nach Diepgen - Mutter des Kindes

Atopische Familienanamnese (Verwandte 1. Grades)				
	nein	ja	k.A.	Erreichte Punkte
Ekzeme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2
Rhinitis/ Asthma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1

Atopische Eigenanamnese:					
	nein	ja	k.A.	Punkte	Erreichte Punkte
Beugendekzem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-r	
Rhinitis/Konjunktivitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1	
Asthma allergicum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1	
Milchschorf	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1	
Juckreiz (verstärkt bei Schwitzen auf unbed. Haut)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3	
Textilunverträglichkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3	
Metalunverträglichkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1	
Photophobie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1	
Nahrungsmittelunverträglichkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-r	

Atopische Minimalformen (anamnestisch/klinisch)					
	nein	ja	k.A.	Punkte	Erreichte Punkte
Xerosis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3	
Otitis media/ekzem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2	
Sog. Dyshidrose/dyshidr. Handekzem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2	
Pityriasis alba	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2	
Sog. Winterfuß/Pulp. Sioca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2	
Brustwarzenekzem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2	
Perleche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1	

Atopische Stigmata:						
	nein	unklar	mäßig	stark	Punkte	Erreichte Punkte
Palmar Hyperlinearität	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2	
Hertoghe Zeichen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2	
Sog. „Dirty neck“	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2	
Keratosis pilaris	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1	
Doppelte Lidfalte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-r	
Periorbitale Verschattung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-r	
Pelzmützenförmiger Hauransatz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-r	

Dermales Neuovegetativum:					
	nein	ja	k.A.	Punkte	Erreichte Punkte
Weißer Dermographismus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3	
Akrozyanose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1	

Beurteilung Atopische Hautdiathese				
Punkte	%Anteil	Atopische Hautdiathese		
0-3	0	keine		
4-7	5	unwahrscheinlich		
8-9	34	unklar		
10-14	78	sicher		
15-19	97	sicher		
>20	100	sicher		

3

Untersuchung nach 2 Wochen Cremeanwendung

Datum:

Cremeanwendung 2x jeden Tag durchgeführt

Unerwünschte Ereignisse

☐ ja ☐ nein

☐ ja ☐ nein

Testarm: rechts ☐ links ☐

Test UA (innen)	Kontr. UA (innen)	Kontr. OA (außen)
Erythem	Erythem	Erythem
Schuppung	Schuppung	Schuppung
Fissuren	Fissuren	Fissuren
SCORE:	SCORE:	SCORE:

Test UA Kontr. UA

TEWL Messung 1 (Wert notieren)		
TEWL Messung 2 (Wert notieren)		
Corneometrie Messung 1 bis 3 (nur ablesen, Rechner speichert Wert)		
Chromametrie Messung 1 bis 3 (nur ablesen, Werte siehe Anhang-Blatt)		
pH-Metrie Messung 1 bis 3 (nur ablesen, Rechner speichert Wert)		

Raumtemperatur:

Relative Luftfeuchtigkeit des Raumes:

Sebutapes auf Test- und Kontrollfeld durchgeführt?

Messung am Multiphotonen-*in vivo*-Mikroskop

Fahrtkostenentschädigung von Eltern des Probanden ausgefüllt

☐ ja ☐ nein

☐ ja ☐ nein

☐ ja ☐ nein

Name des Untersuchers (Druckschrift, Signatur):

6

Adaptierter Irritationsscore nach Frosch und Klugman:

Erythem

0 - keine sichtbare Hautveränderung

0,5 - sehr geringe Rötung, kaum wahrnehmbar

1 - leichte Rötung, flackförmig oder diffus

2 - mäßige, gleichmäßige Rötung

3 - starke Rötung

4 - feurig rot mit Ödem

Schuppung

0 - keine sichtbare Hautveränderung

0,5 - sehr geringe Schuppung, kaum wahrnehmbar

1 - leicht

2 - mäßig

3 - stark mit großen Schuppen

Fissuren

0 - keine sichtbare Hautveränderung

0,5 - sehr wenige Fissuren, kaum sichtbar

1 - feine Fissuren

2 - einzelne oder zahlreiche breitere Fissuren

3 - viele Fissuren mit Hämorrhagien oder Exsudation

Testarm: rechts ☐ links ☐

Test UA (innen)	Kontr. UA (innen)	Kontr. OA (außen)
Erythem	Erythem	Erythem
Schuppung	Schuppung	Schuppung
Fissuren	Fissuren	Fissuren
SCORE:	SCORE:	SCORE:

Test UA Kontr. UA Kontr. OA

TEWL Messung 1 (Wert notieren)			
TEWL Messung 2 (Wert notieren)			
Corneometrie Messung 1 bis 3 (nur ablesen, Rechner speichert Wert)			
Chromametrie Messung 1 bis 3 (nur ablesen, Werte siehe Anhang-Blatt)			
pH-Metrie Messung 1 bis 3 (nur ablesen, Rechner speichert Wert)			

Raumtemperatur:

Relative Luftfeuchtigkeit des Raumes:

Sebutapes auf Test- und Kontrollfeld durchgeführt?

Messung am Multiphotonen-*in vivo*-Mikroskop (nur Unterarmfelder)

Wenn ja:

Aufklärung für Multiphotonen-*in vivo*-Mikroskop erfolgt

Einwilligung für M.-Mikroskop unterschrieben

Name des Untersuchers (Druckschrift, Signatur):

5

Untersuchung nach 4 Wochen Cremeanwendung

Datum: _____

Cremeanwendung 2x jeden Tag durchgeführt

☐ ja ☐ nein**Unerwünschte Ereignisse**☐ ja ☐ nein

Tastlam: rechts ☐ links ☐

	Test UA (innen)		Erythem	Kontr. UA (innen)		Erythem	Kontr. OA (außen)		Fissuren
Erythem	Schuppung	Fissuren		Schuppung			Schuppung		Fissuren
SCORE:			SCORE:						SCORE:

Test UA Kontr. UA

TEWL Messung 1 (Wert notieren)		
TEWL Messung 2 (Wert notieren)		
Corneometrie Messung 1 bis 3 (nur abbaken, Rechner speichert Wert)		
Chromametrie Messung 1 bis 3 (nur abbaken, Werte siehe Anhang-Blatt)		
pH-Metrie Messung 1 bis 3 (nur abbaken, Rechner speichert Wert)		

Raumtemperatur: _____

Relative Luftfeuchtigkeit des Raumes: _____

Sebutapes auf Test- und Kontrollfeld durchgeführt?

☐ ja ☐ neinMessung am Multiphotonen-*in vivo*-Mikroskop☐ ja ☐ nein

Fahrtkostenentschädigung von Eltern unterschrieben

☐ ja ☐ nein

Name des Untersuchers (Druckschrift, Signatur): _____



Klinik für Dermatologie und dermatologische Allergologie

Qualitäts-zertifiziert nach DIN EN ISO 9001:2000

Direktor
Prof. Dr. med. P. ElsnerErfurter Strasse 35
D-07743 JenaHautphysiologisches Labor
Frau N. Schmidt
Frau S. Zimmermann

Telefon: 0 36 41 - 93 7431

E-Mail:
Nancy.Schmidt@med.uni-jena.de**Dokumentationsblatt für Eltern****Studie:**

Vergleich der Auswirkungen von Sebapharma-Lotion mit handelsüblicher Creme auf die postnatale Entwicklung des Säurepuffers der Haut von Neugeborenen.
Prospektive, randomisierte Doppel-Blind-Studie.

Anwendung am Unterarm _____ (eintragen, ob rechts oder links)

Woche 1		Bitte ankreuzen und eintragen.	
Datum:	2 x tgl. Anwendung	() ja	() nein
	BabyWash verwendet?	() ja	() nein
	Auffälligkeiten?		
	zusätzliche Pflegeprodukte?		
Datum:	2 x tgl. Anwendung	() ja	() nein
	BabyWash verwendet?	() ja	() nein
	Auffälligkeiten?		
	zusätzliche Pflegeprodukte?		
Datum:	2 x tgl. Anwendung	() ja	() nein
	BabyWash verwendet?	() ja	() nein
	Auffälligkeiten?		
	zusätzliche Pflegeprodukte?		
Datum:	2 x tgl. Anwendung	() ja	() nein
	BabyWash verwendet?	() ja	() nein
	Auffälligkeiten?		
	zusätzliche Pflegeprodukte?		
Datum:	2 x tgl. Anwendung	() ja	() nein
	BabyWash verwendet?	() ja	() nein
	Auffälligkeiten?		
	zusätzliche Pflegeprodukte?		
Datum:	2 x tgl. Anwendung	() ja	() nein
	BabyWash verwendet?	() ja	() nein
	Auffälligkeiten?		
	zusätzliche Pflegeprodukte?		
Datum:	2 x tgl. Anwendung	() ja	() nein
	BabyWash verwendet?	() ja	() nein
	Auffälligkeiten?		
	zusätzliche Pflegeprodukte?		

Das gleiche Dokument erhielten die Eltern der Probanden ebenso für Woche 2, 3 und 4.



seit 1558

Universitätsklinikum Jena Postfach D-07740 Jena

K O P I E

Universitätsklinikum Jena

Ethik Kommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena
an der Medizinischen Fakultät

Vorsitzende:
Prof. Dr. med. D. Barz

Bachstraße 18
D-07740 Jena

Geschäftsstellenleiterin:
Dr. phil. U. Skorsetz

Telefon: (036 41) 9 33770
Telefax: (036 41) 9 33771

E-Mail: ulrike.skorsetz@med.uni-jena.de

Jena, den 24.03.06

PD Dr. med. Fluhr
Hautklinik

³
Bearbeitungs-Nr.: 1733-02/06

Sehr geehrter Herr Kollege,

in ihrer Sitzung am 23.03.2006 hat die Ethik-Kommission der Friedrich-Schiller Universität
Ihren Antrag:

*Untersuchung der Auswirkungen einer sauren Baby lotion auf die postnatale Entwicklung des
Säurepuffers der Haut von Neugeborenen. Prospektive, randomisierte Doppel-Blind-Studie*

beraten und erhebt aus ethischer Sicht keine Bedenken.

Wir wünschen Ihnen viel Erfolg!

Mit kollegialem Gruß

B-U

Prof. Dr. med. U. Brandl
Stellv. Vorsitzender der Ethik-Kommission

Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. P. Elsner, dem Direktor der Klinik für Dermatologie und Allergologie der FSU Jena dafür bedanken, dass ich die Studie in seiner Klinik durchführen durfte.

Mein besonderer Dank gilt selbstverständlich meinem Dr. Vater Herrn PD Dr. med. habil. J.W. Fluhr, weil er vom ersten Tag an Vertrauen in mich hatte und mir ohne zu Zögern die Durchführung der Studie überließ.

Ich danke ihm sehr für die Unterstützung während dieser ganzen Zeit, für sein Vertrauen sowie sein ungebrochenes Engagement in Bezug auf meine Person.

Ein großer Dank gilt den Eltern und ihren Kindern, die an der Neugeborenenstudie teilgenommen haben. Ich danke Herrn Prof. Dr. E. Schleußner, dem Direktor der Klinik für Geburtshilfe der FSU Jena sowie dem gesamten ärztlichen Team der Stationen 1 und 2 für die Unterstützung bei der Probandenrekrutierung.

Desweiteren möchte ich mich gern bei meiner Betreuerin Frau Dr. med. M. Breternitz-Grühne bedanken, denn auch sie stand mir bei Problemen jederzeit mit Rat und Tat zur Seite.

Ich danke der Studienschwester Frau Nancy Schmidt für die gute Zusammenarbeit sowie die Unterstützung bei der Studiendurchführung. Weiterhin danke ich der Firma Sebamed, dem Sponsor der Studie dafür bedanken, dass eine derartige Studie entstehen konnte.

Ich bedanke mich ganz besonders bei meinen Eltern Marion und Andreas Zimmermann für ihr Vertrauen sowie ihre Unterstützung während dieser Zeit.

Zuletzt möchte ich mich noch bei Herrn Stefan Fischer sowie Herrn Steffen Springer für die intensive und geduldige Unterstützung in den letzten Wochen vor Abgabe der Dissertation bedanken.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit versichere ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist.

Ich habe diese Dissertation selbst angefertigt und alle von mir benutzten Hilfsmittel, und Quellen ohne Ausnahme in meiner Arbeit angegeben.

Es wurde weder die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen noch haben Dritte unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Dissertation wurde auch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht.

Zum Abschluss versichere ich ausdrücklich, dass ich diese Dissertation oder eine ihr ähnliche Fassung nicht bei einer anderen Hochschule eingereicht habe.